

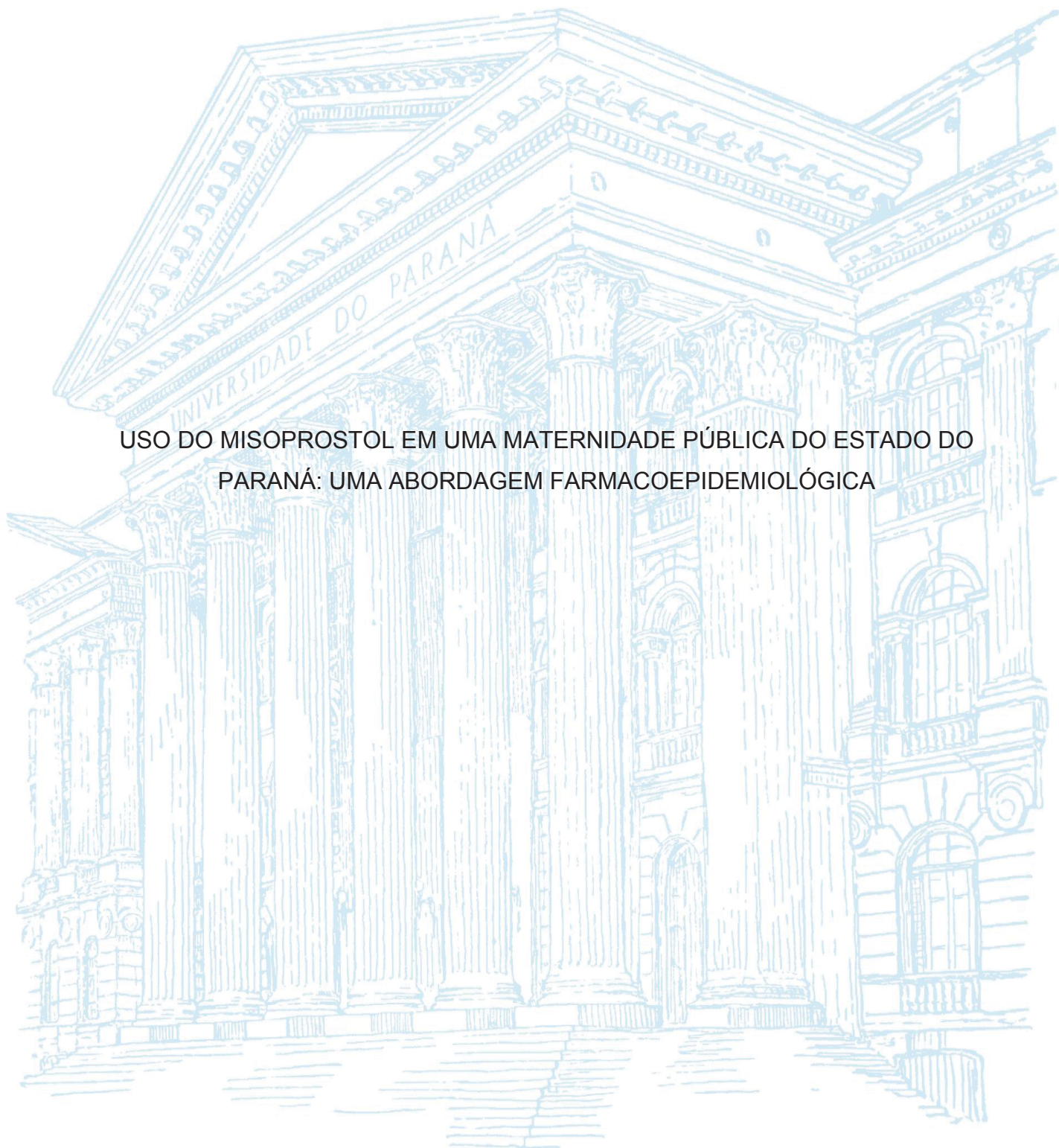
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DAESKA MARCELLA KOCH

USO DO MISOPROSTOL EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA DO ESTADO DO  
PARANÁ: UMA ABORDAGEM FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

CURITIBA

2018



DAESKA MARCELLA KOCH

USO DO MISOPROSTOL EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA DO ESTADO DO  
PARANÁ: UMA ABORDAGEM FARMACOEPIDEMIOLÓGICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yanna Dantas Rattmann

CURITIBA  
2018

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR - BIBLIOTECA  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA JORDÃO CRB9/991  
COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR**

K88 Koch, Daeska Marcella

USO DO MISOPROSTOL EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA DO  
ESTADO DO PARANÁ: UMA ABORDAGEM  
FARMACOEPIDEMIOLÓGICA / DAESKA MARCELLA KOCH. -  
CURITIBA, 2018.

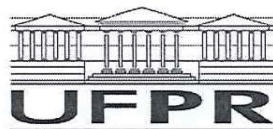
98 f.;

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Yanna Dantas Rattmann

Dissertação (Mestrado) – Programa em Saúde Coletiva. Setor de  
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Hemorragia pós-parto. 2. Morte fetal. 3. Farmacoepidemiologia. 4.  
Trabalho de parto induzido. 5. Misoprostol I. Rattmann, Yanna Dantas. II.  
Programa de Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade  
Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WA 100



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **DAESKA MARCELLA KOCH** intitulada: **Uso do misoprostol em uma maternidade pública do estado do Paraná: uma abordagem farmacoepidemiológica**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Junho de 2018.

YANNA DANTAS RATTMANN

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

MILENE ZANONI DA SILVA

Avaliador Interno (UFPR)

HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Externo (UFPR)

## **AGRADECIMENTOS**

A elaboração desse trabalho não teria sido possível sem o apoio e a colaboração de diversas pessoas. Gostaria de expressar minha gratidão por todos aqueles, que direta ou indiretamente, contribuíram para esse estudo.

Agradeço a Deus por ter me proporcionado saúde e energia para trilhar esse caminho.

À professora Yanna Dantas, por ter acreditado em mim e me apoiado desde o início. Agradeço pelo incentivo, paciência (e quanta), pela cordialidade com que sempre me recebeu e pelas diversas correções e recomendações.

Às minhas colegas do trabalho no Hospital maternidade, Mariah, Michele, Graça e Bruna que sempre me incentivaram a realizar o mestrado. Agradeço pela amizade, pelos momentos que passamos juntas, pelas conversas e pela “barra” que muitas vezes tiveram que segurar na minha ausência devido aos estudos.

Aos professores do mestrado, agradeço pelos conhecimentos transmitidos e pelos vários momentos que nos fizeram parar e refletir sobre “o que é realmente a saúde coletiva”, permitindo que além de ensinamentos, pudéssemos verificar o que podemos fazer para melhorar e evoluir perante a sociedade e a saúde da população.

Aos meus colegas de turma que deixaram o ambiente de estudos sempre alegre, descontraído e criativo.

Ao setor de estatística da UFPR, que me auxiliou em alguns cálculos.

Aos meus pais, Marcelo e Denise, um agradecimento especial, pois foram as principais pessoas que me incentivaram, me apoiaram e me ajudaram das mais diversas maneiras por todo o período do mestrado. Agradeço de coração por tudo que fizeram. Vocês são meu espelho e tenho muito orgulho em dedicar esse trabalho a vocês. Obrigada por me ajudar a tornar esse sonho realizado. Amo vocês!

Agradeço ao meu irmão Djeimes, pela força e atenção, me ouvindo e expressando seu carinho. Amo você!

Aos meus colegas do Lacen, que abriram espaço para que eu pudesse dar continuidade aos estudos, demonstrando preocupação e simpatia desde o começo. Obrigada pela alegria e parceria que muitas vezes me fizeram relaxar, para que depois conseguisse me dedicar ainda mais aos estudos.

Aos meus amigos que nunca estiveram ausentes, agradeço a amizade e o carinho que sempre me disponibilizaram.

Agradeço ao meu marido, Robson, pela paciência e compreensão da importância do estudo para mim. Agradeço por ter me acompanhado em cada etapa, me escutando pacientemente e muitas vezes participado junto de cada detalhe realizado. Obrigada pelo seu amor, carinho, pela sua presença ao longo de todo período e por sua capacidade de me trazer paz na correria de cada semestre. Amo você!

A todos os meus mais sinceros agradecimentos.

*“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende.”*

Leonardo da Vinci.



## RESUMO

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1, inicialmente indicado para tratamento e prevenção de úlceras gástricas e duodenais. Entretanto, a descoberta de sua função uterotônica contribuiu para o seu uso ilegal como abortivo, ocasionando a sua proibição e posterior uso clínico exclusivamente em hospitais licenciados. Esta pesquisa consiste em um estudo observacional transversal, de caráter descritivo e analítico, com objetivo de caracterizar, por meio de dados secundários, o perfil clínico e epidemiológico do uso do misoprostol em gestantes atendidas em um hospital e maternidade do Paraná, entre julho de 2015 e junho de 2017. Foram encontradas 717 prescrições do medicamento. Destas, 50,5% para a indução do parto, 39,5% para manejo do aborto e 10% para tratamento da hemorragia pós-parto. Analisando o uso do misoprostol para a indução do parto verificou-se que as mulheres eram predominantemente primíparas (60,8%), com 41 semanas de gestação (40,9%) e fizeram uso de somente um comprimido de misoprostol para indução (61,9%), com a principal indicação de gestação prolongada (35,6% - CID O48). Do total, 13,5% fizeram uso de outro método ou medicamento auxiliar e menos da metade atingiu o desfecho do parto vaginal (48,6%). A principal justificativa para a realização de cesárea de 51,4% das gestantes foi a falha da indução (48,4%). Após a introdução do medicamento no hospital, houve um discreto aumento no número de cesáreas durante o período estudado, porém este não foi significativo. Ao analisar o uso do misoprostol para o manejo do óbito fetal e aborto, a justificativa mais prescrita foi o “aborto retido” (64,3%) e houve um caso de aborto legal. Para o esvaziamento uterino, no primeiro trimestre, obteve-se a taxa de sucesso de 100% com a média de uso de 2,9 comprimidos de 200 µg; no segundo semestre, 77,7% de sucesso com 8,9 comprimidos de 25 µg ou 96,5% de sucesso com 2,4 comprimidos de 200 µg; e no terceiro trimestre, a taxa de sucesso foi de 72,7% após o uso médio de 3,4 comprimidos de 25 µg. Aproximadamente 30% das mulheres usaram o medicamento para amolecimento do colo uterino para posterior curetagem ou aspiração manual intrauterina. Sobre a análise do misoprostol para a hemorragia pós-parto, a mediana da idade gestacional foi de 39 semanas, sendo a maioria múltipara (68,1%), com 25% com antecedentes de cesárea. Relativo ao parto realizado, 51,4% teve cesariana. Houve o uso profilático de ocitocina em 47,2% das mulheres e 84,7% das gestantes que usaram misoprostol tiveram sucesso. Deste total, 79,2% também usaram ocitocina e 54,2% metilergometrina. A principal causa da hemorragia ocorreu devido a atonia uterina. Houve 13 casos de complicações e um óbito materno. Concluiu-se que o uso do misoprostol para a indução do parto não reduziu o número de cesáreas no estabelecimento. Porém, seus usos para o manejo do óbito fetal e aborto e tratamento da hemorragia pós-parto demonstraram ser uma alternativa segura e eficaz às mulheres.

**Palavras-chave:** farmacoepidemiologia, misoprostol, indução do parto, óbito fetal intrauterino, hemorragia pós-parto.



## ABSTRACT

Misoprostol is a synthetic analogue of prostaglandin E1, initially indicated for the treatment and prevention of gastric and duodenal ulcers. However, the discovery of its uterotonic function contributed to its illegal use as abortive, causing its prohibition and subsequent clinical use exclusively in licensed hospitals. This study is a cross-sectional observational, descriptive and analytical study, aiming to characterize, through secondary data, the clinical and epidemiological profile of the use of misoprostol in pregnant women attended at a maternity hospital in Paraná, between July 2015 and June 2017. There were found 717 drug prescriptions. Of these, 50.5% were used for labor induction, 39.5% for abortion management and 10% for postpartum haemorrhage treatment. Analyzing the use of misoprostol for induction of labor, most women were primiparous (60.8%), with 41 gestational weeks (40.9%), and they used only one tablet of misoprostol for induction (61.9%), with the main indication for prolonged gestation (35.6% - CID O48). Of the total, 13.5% used another method or ancillary medicine and less than half reached the outcome of vaginal delivery (48.6%). The main justification for performing a caesarean section of 51.4% of the pregnant women was the failure of induction (48.4%). After the introduction of the medication in the hospital, there was a slight increase in the number of cesareans sections during the study period, but this was not significant. When analyzing the use of misoprostol for intrauterine fetal death and abortion management, the most commonly prescribed reason was "abortion retained" (64.3%) and there was one case of legal abortion. For uterine evacuation in the first-trimester, the success rate was 100% with the average use of 2.9 200 µg of misoprostol; in the second-trimester, 77.7% success with 8.9 tablets of 25 µg or 96.5% success with 2.4 tablets of 200 µg; and in the third trimester, success rate of 72.7% after the average use of 3.4 tablets of 25 µg. Approximately 30% of women used misoprostol for cervical ripening associated with manual intrauterine aspiration or curettage. About the analysis of misoprostol for postpartum haemorrhage, the median gestational age was 39 weeks, with the majority multiparous (68.1%), with 25% with a history of caesarean section. Regarding the delivery performed, 51.4% had a caesarean section. There was oxytocin prophylactic use in 47.2% of the women and 84.7% of the pregnant women who used misoprostol were successful. Of this total, 79.2% also used oxytocin and 54.2% methylergometrine. The main cause of bleeding was due to uterine atony. There were 13 cases of complications and one maternal death. It was concluded that the use of misoprostol for induction of labor did not reduce the number of cesareans in the establishment. However, its uses for intrauterine fetal death and abortion management and treatment of postpartum hemorrhage have proven to be a safe and effective alternative for women.

**Keywords:** pharmacoepidemiology, misoprostol, labour induction, intrauterine fetal death, postpartum hemorrhage.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – ESTRUTURA QUÍMICA DA PGE1.....23

FIGURA 2 – ESTRUTURA QUÍMICA DO MISOPROSTOL, COMPOSTO POR  
PARTES IGUAIS DOS DOIS DIASTERÔMEROS DE  
PROSTAGLANDINA ANÁLOGA A PGE1.....24

### ARTIGO 1

FIGURA 1 - NÚMERO DE PARTOS VAGINAIS E CESÁREOS NO PERÍODO DE  
JANEIRO DE 2014 A JUNHO DE 2015 (PRÉVIO À INTRODUÇÃO DO  
MISOPROSTOL NO HOSPITAL) E ENTRE JULHO DE 2015 A JUNHO  
DE 2017 (APÓS A INTRODUÇÃO DO MISOPROSTOL).....60

### ARTIGO 2

FIGURA 1 - INDICAÇÕES DO MISOPROSTOL PARA GESTANTES ATENDIDAS  
NO HOSPITAL MATERNIDADE NO PERÍODO DE JULHO DE 2015 A  
JUNHO DE 2017.....75

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 1

TABELA 1 - VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL.....	56
TABELA 2 - VARIÁVEIS CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO .....	56
TABELA 3 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PARTO DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL.....	58
TABELA 4 - ANÁLISE DO IMPACTO NA REDUÇÃO DO NÚMERO DE CESÁREAS APÓS A AUTORIZAÇÃO DO USO DO MISOPROSTOL NO HOSPITAL .....	59

### ARTIGO 2

TABELA 1 - VARIÁVEIS CLÍNICAS DAS GESTANTES QUE USARAM MISOPROSTOL PARA MANEJO DO ABORTO/ÓBITO FETAL NO PERÍODO ESTUDADO.....	76
TABELA 2 - CIDS PRESCRITOS PARA A LIBERAÇÃO DO MEDICAMENTO MISOPROSTOL.....	76
TABELA 3 - CONDIÇÕES PREEXISTENTES E GESTACIONAIS NAS MULHERES QUE UTILIZARAM MISOPROSTOL PARA MANEJO DO ABORTO/ÓBITO FETAL.....	79

### ARTIGO 3

TABELA 1 - VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP.....	96
TABELA 2 - VARIÁVEIS CLÍNICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP.....	97
TABELA 3 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PARTO E USO DE MEDICAMENTOS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP.....	97
TABELA 4 - CONDIÇÕES PRÉ-EXISTENTES E GESTACIONAIS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP (N = 121).....	99

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists  
AINEs - Anti-inflamatórios não esteroidais  
AMIU - Aspiração Manual Intrauterina  
Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
cAMP - Adenosinamonofosfato cíclico  
CID - Classificação Internacional de Doenças (CID 10)  
CNPJ - Cadastro nacional de pessoas jurídicas  
CGC - Cadastro nacional de contribuintes  
Cpr - comprimidos  
CFM - Conselho Federal de Medicina  
DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde  
DHEG – Doença hipertensiva específica da gravidez  
EUM - Estudo de Utilização de Medicamentos  
FCF - Frequência cardíaca fetal  
FDA - Food and Drug Administration  
Febrasgo - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia  
FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia  
FLASOG - Federação Latino Americana de Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia.  
HIV - Vírus da imunodeficiência humana  
HPP - Hemorragia pós-parto  
g - grama  
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
IC - Intervalo de confiança  
IG – Idade gestacional  
IM - Intramuscular  
ITU - Infecção do trato urinário  
IV – Intravenosa  
mg – Miligrama  
ml – Mililitro  
MS - Ministério da Saúde  
N - Número

NICE - Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados

OMS - Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

OR - *odds ratio*

p. – página

PGE1 - Prostaglandina E1

PGE2 - Prostaglandina E2

PGE3 - Prostaglandina E3

PGF2 $\alpha$ - Prostaglandina F2 $\alpha$

RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos

RN(s) - Recém-nascido(s)

RR - Risco relativo

SUS - Sistema único de Saúde

SINASC - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SIH - Sistema de Informações hospitalares

UI - Unidade internacional

UTI(s) – Unidades(s) de terapia Intensiva

$\mu$ g - Micrograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1	OBJETIVOS.....	17
1.1.1	<b>Objetivo Geral.....</b>	<b>17</b>
1.1.2	<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>18</b>
2.1	MISOPROSTOL.....	18
2.1.1	<b>Histórico.....</b>	<b>18</b>
2.1.2	<b>Estrutura química.....</b>	<b>22</b>
2.1.3	<b>Características farmacológicas.....</b>	<b>24</b>
2.1.3.1	<b>Propriedades farmacocinéticas.....</b>	<b>24</b>
2.1.3.2	<b>Propriedades farmacodinâmicas.....</b>	<b>26</b>
2.1.3.3	<b>Contraindicações.....</b>	<b>27</b>
2.1.4	<b>Usos Hospitalares do misoprostol no Brasil.....</b>	<b>27</b>
2.1.4.1	<b>Indução do parto com o feto vivo.....</b>	<b>28</b>
2.1.4.2	<b>Manejo do óbito fetal e aborto.....</b>	<b>32</b>
2.1.4.2.1	Classificação do abortamento.....	34
2.1.4.2.2	Técnicas para a interrupção da gestação com óbito fetal.....	35
2.1.4.2.2.1	Método cirúrgico.....	35
2.1.4.2.2.2	Método farmacológico.....	37
2.1.4.2.3	Aborto terapêutico e aborto legal.....	38
2.1.4.3	<b>Tratamento da hemorragia pós-parto.....</b>	<b>39</b>
2.2	MEDICAMENTO E SEU USO RACIONAL.....	42
2.3	FARMACOEPIDEMIOLOGIA.....	43
2.3.1	<b>Farmacovigilância.....</b>	<b>44</b>
2.3.2	<b>Estudos de utilização de medicamentos .....</b>	<b>44</b>
2.3.3	<b>Farmacoeconomia.....</b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>47</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	47
3.2	LOCAL DO ESTUDO.....	47
3.3.	DESFECHO DO ESTUDO.....	48
3.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	48
3.5	COLETA DE DADOS.....	48

3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	50
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	50
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>51</b>
4.1	ARTIGO 1.....	52
4.2	ARTIGO 2.....	69
4.3	ARTIGO 3.....	92
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>107</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>110</b>
	<b>APÊNDICE 1 - DADOS ADICIONAIS SOBRE O USO GERAL DO MISOPROSTOL NO HOSPITAL.....</b>	<b>120</b>
	<b>APÊNDICE 2 - RESULTADOS ADICIONAIS OBTIDOS DO USO DO MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DO PARTO.....</b>	<b>121</b>
	<b>APÊNDICE 3 - RESULTADOS ADICIONAIS OBTIDOS DO USO DO MISOPROSTOL PARA AVALIAR O IMPACTO NA REDUÇÃO DE CESÁREAS.....</b>	<b>126</b>
	<b>APÊNDICE 4 - USO DO MISOPROSTOL PARA TRATAMENTO DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO: RESULTADOS ADICIONAIS.....</b>	<b>128</b>
	<b>ANEXO 1 - FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE MISOPROSTOL.....</b>	<b>130</b>



## 1 INTRODUÇÃO

O misoprostol é um medicamento sujeito a controle especial, constante na Portaria nº344/1998 e atualizações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. (BRASIL, 1998). Foi usado inicialmente para o tratamento de úlceras pépticas e duodenais, até que seus efeitos abortivos foram descobertos, ocasionando um polêmico impacto na saúde pública e consequente proibição do seu comércio no país. O misoprostol é atualmente considerado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e pelo Ministério da Saúde (MS) uma alternativa farmacológica para maturação cervical e indução do parto com feto vivo, assim como para interrupção da gravidez com feto morto e retido, aborto incompleto e aborto previsto em lei e para tratamento da hemorragia pós-parto. (FILHO, 2009).

O processo de controle do misoprostol estabelecido pela Anvisa permite somente a liberação do medicamento nos estabelecimentos hospitalares credenciados, visando seu uso racional, com prescrição e acompanhamento médico, em local e instalações adequadas, a fim de garantir a segurança na administração e a eficácia do medicamento para o fim a que se destina. O seu uso inadequado acarreta diversos riscos, como aumento injustificado de cesarianas, malformações congênitas, morte de fetos prematuros, hemorragias intensas, rupturas uterinas, levando até à morte materna por abortamento inseguro. (SILVA, 2015).

Segundo o MS, o misoprostol modificou o cenário do aborto induzido no país, conforme demonstram vários estudos sobre morbimortalidade materna por aborto. (BRASIL, 2009). O acesso imediato desse medicamento nos hospitais, principalmente para aborto incompleto e retido, garantiu que as gestantes recebessem assistência rapidamente, reduzindo, com isso, o agravamento por hemorragias e/ou infecções. Se, por um lado, o acesso ao misoprostol reduziu as sequelas e complicações causadas por métodos abortivos utilizados na década de 80, como exemplo os instrumentos perfurantes e chás abortivos, por outro, o contexto da ilegalidade do aborto lança novos desafios à saúde pública. (BRASIL, 2009). A Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que uma a cada oito mortes maternas se deve a complicações relacionadas com o aborto. (BRASIL, 2009). No Brasil, é a terceira causa de morte e de internamento materno, sendo que 15,2% das

mulheres entre 18 a 49 anos de idade já tiveram um aborto espontâneo. (SIH-SUS, 2014; IBGE, 2013).

A fim de reduzir o número de cesáreas no Brasil, que possui uma das taxas mais altas do mundo (desde 2010 os valores permanecem na faixa dos 55% do total de partos realizados), o MS, a Febrasgo e o Conselho Federal de Medicina (CRM) têm incentivado a realização do parto vaginal, principalmente para situações em que há baixa qualidade de evidência para a realização de cesariana. Dentre as estratégias para reduzir essa taxa, encontra-se a indução do parto com o feto vivo, com a utilização de medicamentos, como exemplo do misoprostol. (SINASC/SUS, 2015; SIH/SUS, 2015; FEBRASGO, 2010).

Outra indicação do misoprostol corresponde ao tratamento da hemorragia pós-parto (HPP). A HPP no Brasil é considerada a quarta causa de óbito materno, correspondendo, em 2014, a 11,1% dos óbitos de mulheres durante gravidez, parto ou aborto. (SIH/SUS, 2014; SIM/SUS, 2014). O misoprostol é considerado uma opção de medicamento de fácil acesso, utilização e baixo custo para o tratamento não responsivo a outros uterotônicos. (LOKUGAMAGE, et al, 2001; MOUSA, et al, 2014; PRATA, et al, 2016).

O misoprostol, liberado hoje para uso em hospitais licenciados pela vigilância sanitária, é disponibilizado na forma farmacêutica de comprimido vaginal, nas concentrações de 25 µg e 200 µg, conforme consta na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) desde 2010 e nas mais recentes. (RENAME, 2010; RENAME, 2017). A menor concentração é utilizada principalmente para indução do parto pós termo e maturação cervical. A maior concentração, para interrupção da gravidez prevista em lei, para terminar gestações com feto morto, para abortamento retido e tratamento da hemorragia pós-parto. (BRASIL, 2010a).

O trabalho em questão aborda a farmacoepidemiologia, focada no estudo de utilização do medicamento misoprostol 25 e 200 µg, em todas as gestantes atendidas em uma maternidade pública do estado do Paraná, entre o período de julho de 2015 a junho de 2017.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil clínico e epidemiológico do uso do medicamento misoprostol em gestantes atendidas em uma maternidade pública do Paraná, no período de julho de 2015 a junho de 2017.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar os usos clínicos do misoprostol no estabelecimento;
- Caracterizar o perfil sociodemográfico das gestantes que fizeram uso do medicamento para cada uso clínico identificado;
- Determinar a frequência de prescrições para cada uso clínico identificado no estudo;
- Quantificar e avaliar a taxa de sucesso após o uso do misoprostol para as finalidades identificadas;
- Analisar a redução da prevalência de cesáreas antes e depois da inserção do misoprostol no estabelecimento.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 MISOPROSTOL**

#### **2.1.1 Histórico**

Na década de 1960 foi obtida a primeira prostaglandina natural com aplicação obstétrica e ginecológica, a prostaglandina F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ ), a qual era capaz de estimular a atividade uterina e indução do trabalho de parto. Esta, porém, teve seu uso abandonado devido aos seus efeitos colaterais uterotônicos (hiperestimulação uterina) e instabilidade química (curto tempo de meia vida), características estas que dificultavam o processo de obtenção e purificação, além de causarem inativação quando administrado por via oral, instabilidade metabólica e falta de seletividade. (KARIM, et al., 1968; TANG, et al., 2007).

Na década de 1970, foi desenvolvida a PGE2 (prostaglandina E2) para a mesma finalidade, a qual se mostrou mais efetiva para indução da atividade uterina - preparação do colo e indução do trabalho de parto, com menores efeitos colaterais que a PGF2 $\alpha$ . Desde então, a PGE2 (conhecida como dinoprostone) tem sido usada como fármaco de escolha na área da obstetrícia nos países desenvolvidos, especialmente na forma de gel para aplicação intracervical ou intravaginal. Nos Estados Unidos, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou para uso em humanos, em 1992, o dinoprostone gel, e em 1995, o pessário vaginal de silicone (dispositivo plano e reto, com forma retangular), de liberação contínua. No Brasil, foi aprovado e lançado no mercado em 2007 o dinoprostone de liberação vaginal (SOUZA, et al., 2010). Entretanto, devido ao seu alto custo, necessidade de condições especiais de transporte e armazenamento (refrigeração), e possibilidades de reações adversas e efeitos colaterais (risco de hiperestimulação uterina e, conseqüentemente, hipóxia intrauterina), houve a busca por novas alternativas com menor custo, mais acessíveis e seguras. (EGARTER et al., 1990; ALFIREVIC et al., 2004; MORAES-FILHO et al., 2005).

Em 1973 foi desenvolvido um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1), o misoprostol, com objetivo de prevenir afecções gastrointestinais, com poucos efeitos colaterais (SOUZA et al., 2009). Na década de 1980, um medicamento à base de misoprostol, conhecido comercialmente como Cytotec®,

começou a ser vendido nas drogarias e farmácias de todo Brasil para tratamento e prevenção de úlceras gástricas e duodenais em pacientes que faziam o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs). O uso do misoprostol na obstetrícia, para indução de abortamento com feto morto, foi identificado a partir de 1987, com a publicação de um estudo na Revista Paulista de Medicina (MARIANI NETO, et al., 1987). O primeiro estudo avaliando o misoprostol na maturação cervical e indução do parto com o feto vivo em gestantes foi publicado em 1991, na Argentina (MARGULIES et al., 1991 apud FLASOG, 2007). Já a efetividade do uso de misoprostol para a indução do aborto em gestantes que tiveram a interrupção da gestação aprovada em Moçambique, foi avaliada pela primeira vez em estudo publicado no ano de 1993, por Antônio Bugalho. (BUGALHO et al., 1993 apud BRASIL, 2010a).

No Brasil, a venda do misoprostol ficou liberada até 1991, quando suas propriedades abortivas se tornaram populares e de baixo custo para este fim. Este fato pode ser identificado por meio de uma pesquisa realizada por Coelho e colaboradores em 1991, com objetivo de identificar quais as indicações de abortivos pelo comércio farmacêutico de Fortaleza, no Ceará. Como resultado, obteve-se que o misoprostol foi o método abortivo mais indicado pelos balconistas, numa frequência de 83%. (COELHO, et al., 1991).

Coelho (1993), também identificou o crescente uso de Cytotec® ao conduzir outro estudo com as mulheres de Fortaleza. Ao analisar as internações para curetagem pós aborto provocado pelo uso do medicamento na principal maternidade da cidade, verificou que, do total de 593 casos de abortos provocados no ano de 1991, 75% deles estavam relacionados ao uso do misoprostol.

O uso disseminado desse medicamento como abortivo foi explicado pela facilidade de acesso, ao baixo custo quando comparado com outros meios abortivos (como clínicas clandestinas), maior privacidade, com menos intervenção e menos trauma, facilidade e segurança de uso. (COELHO, et al., 1994).

A partir disso, e diante de dados de riscos do uso abortivo desse medicamento, em 1991 o Ministério da Saúde restringiu seu uso, condicionando a sua venda em farmácias e drogarias somente com retenção de receita médica. (BARBOSA, et al., 1993).

Com a mudança, logo foi possível verificar expressiva queda nas vendas do medicamento, o qual apresentava o correspondente a 45.000 unidades vendidas em

cada mês, atingindo o menor patamar no primeiro trimestre de 1992, com a venda de aproximadamente 5.000 comprimidos. (BARBOSA, et al., 1993).

A partir de 1998, quando o Ministério da Saúde incluiu o misoprostol na lista C1 da Portaria nº 344 (de substâncias químico-farmacêuticas sujeitas a controle especial), o acesso ao misoprostol tornou-se restrito a estabelecimentos hospitalares credenciados pela autoridade sanitária competente. (BRASIL, 1998).

Em 1999, com a criação de uma agência regulatória no âmbito da saúde, a Anvisa, houve a publicação da portaria nº 06/1999, que aprovou a instrução normativa para realizar o cadastro dos estabelecimentos hospitalares que verificassem a necessidade de inclusão do uso do misoprostol em sua rotina, exigindo os seguintes documentos: petição em forma de ofício, subscrita pelo responsável técnico; documento de identidade do farmacêutico ou diretor clínico do estabelecimento; cópia da licença de funcionamento ou equivalente quando se tratar de órgãos públicos; cópia do CNPJ (cadastro nacional de pessoa jurídica) ou CGC (cadastro geral de contribuintes); relação dos medicamentos (quantidades estimadas, justificativa de uso ou venda, conforme o caso), além da publicação final em Diário Oficial ou em jornal local. (BRASIL, 1999).

A partir da liberação somente para uso hospitalar, a comercialização externa do medicamento Cytotec® no país tornou-se uma infração sanitária gravíssima e crime hediondo, previsto em lei (enquadrado no Código Penal, artigo 273). (OLIVEIRA, 1987; BARBOSA, et al., 1993; BRASIL, 1998). Por ser o aborto um procedimento ilegal no Brasil (exceto em três situações específicas: quando a vida da gestante está em risco, quando a gravidez resulta de estupro ou em casos de fetos incompatíveis com a vida), a continuidade da procura pelo medicamento para abortamento irregular aumentou a comercialização clandestina, tornando, assim, o uso do misoprostol nesses casos uma preocupação em saúde pública. (FILHO, 2009; CRM, 2012).

Em atualizações seguintes da Portaria nº 344/1998 foi incluída a obrigatoriedade de inserção em destaque, na embalagem do medicamento, de um símbolo de uma mulher grávida dentro do círculo cortado ao meio e as seguintes expressões inseridas na tarja vermelha: "Atenção: Uso sob Prescrição Médica" – "Só pode ser utilizado com Retenção de Receita" – "Atenção: Risco para Mulheres Grávidas" – "Venda e uso Restrito a Hospital". (BRASIL, 1998).

Em 2000, o Comitê sobre prática obstétrica do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) recomendou o uso de misoprostol vaginal 25 µg para a indução do parto, contribuindo, desta forma, com a sua aplicação na prática mundial obstétrica (ACOG, 2000). Em 2005, a Federação Latino Americana de Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FLASOG), publicou um manual sobre o uso de misoprostol, contendo recomendações baseadas nas evidências existentes até o momento, como: indicações, vias de administração, doses, intervalo entre doses, dose total, contraindicações, efeitos secundários e precauções (FLASOG, 2005). Uma nova atualização deste manual foi lançada em 2007, e outra em 2013. (FLASOG, 2007; FLASOG, 2013).

Como um dos primeiros países a produzir independentemente um medicamento a base de misoprostol, especialmente fabricado para a utilização em obstetrícia, o Brasil, por meio do laboratório Hebron S/A, Indústrias Químicas e Farmacêuticas, produziu o primeiro produto com 25 µg de misoprostol para administração vaginal, indicado para indução do parto com colo imaturo, com o nome comercial de Prostokos®. Após os estudos comprovando a bioequivalência do produto nacional com o produto importado (Cytotec®), a Anvisa aprovou, em novembro de 2001, o registro do Prostokos® 25 µg para indução do parto. Após quatro anos, em março de 2005, foi aprovado o registro do Prostokos® 200 µg para indução de aborto legal e, em 2006, o Prostokos® 100 µg, para indução de parto com feto morto de 22 a 30 semanas de gestação. (BRASIL, 2010a).

Em 2005, o laboratório Pfizer, que distribuía o medicamento à base de misoprostol no Brasil (Cytotec®), deixou de comercializá-lo, cancelando seu registro junto à Anvisa. Os hospitais que realizavam os abortos permitidos por lei passaram, desta forma, a fazer uso do Prostokos®. Desde então, todo medicamento da marca Cytotec® vendido no Brasil advém do contrabando e, muitas vezes, é falsificado. Como não passa pelos testes da vigilância sanitária, não se sabe a procedência destes medicamentos, nem informações sobre sua segurança e eficácia. (BRASIL, 2010a; ZORDO, 2016).

Em 2006, a Anvisa, com a Resolução-RE nº 911, determinou a suspensão, em todo território nacional, de publicidade veiculada em fóruns de discussões, murais de recados e sítios na internet, dos medicamentos à base de misoprostol divulgados com denominações de “Cytotec, Citotec e Prostokos”, justificando que o aborto, segundo a Resolução, representa um iminente risco sanitário à população,



com consequências para a saúde da gestante, podendo o feto sobreviver, com sequelas graves e permanentes. (BRASIL, 2006). Em seguida, a Anvisa, publica a Resolução nº 1.050/2006, atualizando o texto da resolução 911/2006, para o fato do misoprostol possuir a suspensão de sua publicidade devido à inexistência de registro na Anvisa para uso fora do ambiente hospitalar, e não por representar ameaça, a priori, à saúde de gestantes e fetos. (BRASIL, 2006).

O misoprostol foi incluído na lista de medicamentos essenciais pela OMS em 2009, para interrupção da gravidez, tratamento de aborto retido e indução do trabalho de parto, decisão que também foi adotada pelo Brasil, sendo o medicamento inserido na RENAME do Ministério da Saúde em 2010 (BRASIL, 2010b). Neste mesmo ano, a OMS defendeu, ainda, o uso do fármaco em caso de hemorragia pós-parto, principal causa de mortalidade materna em todo o mundo. (OMS, 2010).

Em 2011, a Anvisa suspendeu todo tipo de propaganda na internet de medicamentos à base de misoprostol, por meio da Resolução RE 1.534/2011, com objetivo de “combater a banalização do uso do medicamento para fins terapêuticos”. (BRASIL, 2011a). Assim, esse medicamento permaneceu sendo liberado somente com a orientação e prescrição médica, sendo seu uso restrito ao ambiente hospitalar. (BRASIL, 2011a).

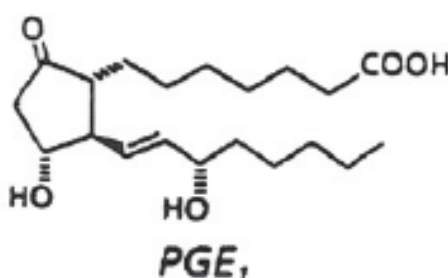
Atualmente, em estabelecimentos hospitalares, são encontradas as seguintes posologias de misoprostol, conforme aprovado nas RENAMEs desde 2010: 25 µg e 200 µg. A menor concentração é utilizada principalmente para indução do trabalho de parto com o feto vivo, e a segunda, para interrupção da gravidez prevista em lei, para terminar gestações com feto morto, para abortamento incompleto e para tratamento hemorragia pós-parto. (BRASIL, 2010b). Nesse sentido, tanto o MS quanto a Febrasgo, têm incentivado o uso do misoprostol nos centros obstétricos para indução do trabalho de parto, em gestações com feto vivo, com objetivo de reduzir o número de cesáreas. (BRASIL, 2001).

### **2.1.2 Estrutura química**

O misoprostol é um medicamento análogo sintético da PGE1. As prostaglandinas são compostos de ácido graxo cíclico encontrados naturalmente em diversos tecidos do organismo humano, que agem em diferentes receptores

produzindo respostas de acordo com o receptor sobre o qual atuam. (GILSTROP, 2015). As diferentes prostaglandinas possuem alterações na metilação e oxidação de suas cadeias carbonadas, e as designações PGE1, PGE2 e PGE3 são decorrentes da presença de maior ou menor número de ligações duplas na cadeia lateral alifática. (BYGDEMAN, 2003). A figura 1 abaixo representa a estrutura química da prostaglandina E1.

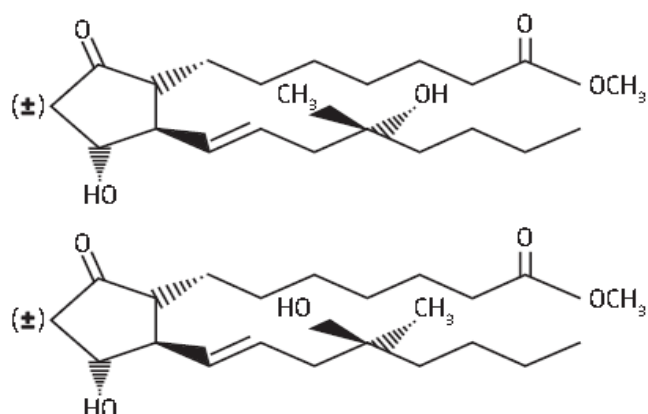
**FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DA PGE1.**



FONTE: TANG, et al., 2007.

O misoprostol diferencia-se da estrutura natural das prostaglandinas pela presença de um metil-éster no carbono-1, e de um grupo metil e uma hidroxila no carbono-16, ao invés da hidroxila no carbono-15, alterações responsáveis pelo aumento da potência antissecretória, redução dos efeitos secundários/indesejados (tremores, vômitos e diarreia) e aumento de sua duração de ação (uma vez que as prostaglandinas naturais são rapidamente metabolizadas, possuindo um curto tempo de ação). (SOUZA, et al., 2009; STEPHENSON, et al., 2015). Com peso molecular de 382,5 e fórmula molecular  $C_{22}H_{38}O_5$ , o misoprostol é constituído por partes equivalentes em equilíbrio dos dois isômeros, conforme figura 2 (SOUZA, et al., 2009; STEPHENSON, et al., 2015).

**FIGURA 2 - ESTRUTURA QUÍMICA DO MISOPROSTOL, COMPOSTO POR PARTES IGUAIS DOS DOIS DIASTERÔMEROS DE PROSTAGLANDINA ANÁLOGA A PGE1.**



FONTE: REYNOLDS, 1996.

### 2.1.3 Características farmacológicas

#### 2.1.3.1 Propriedades farmacocinéticas

No Brasil, há disponíveis as posologias de 25 µg, 100 µg e 200 µg, na forma de comprimidos que devem ser administrados via vaginal ou a critério médico. (PROSTOKOS, 2001).

Após sua administração, o misoprostol sofre desesterificação no fígado, transformando-se no ácido misoprostol (metabólito ativo). Este exerce ação direta nos receptores das prostaglandinas, provocando mudanças na estrutura físico-química do colágeno cervical, o que leva ao amolecimento e maturação do colo uterino, favorecendo sua dilatação, além de promover e estimular a contração miometrial. (PROSTOKOS, 2001).

Existem diversos estudos sobre as diferentes vias de administração do misoprostol, sendo elas: via oral, sublingual, bucal, vaginal e retal. (SOUZA, et al., 2009).

A absorção e eliminação do misoprostol diferem conforme a via de administração do medicamento. Por via oral, sua concentração plasmática se eleva rapidamente, atingindo o pico máximo entre 20 e 30 minutos após a administração e níveis baixos são detectados após 4 horas. (PROSTOKOS, 2001; TANG, et al., 2007). Sua concentração plasmática é reduzida quando administrado juntamente

com alimentos, assim como sua disponibilidade total é diminuída com o uso concomitante com antiácidos. (REYNOLDS, 1996).

Quando administrado por via vaginal, o metabolismo hepático de primeira passagem do misoprostol pode ser evitado, mantendo os níveis plasmáticos elevados por um período mais prolongado. Isso permite o aparecimento gradativo e a manutenção das contrações uterinas, atingindo o pico máximo em 40 a 60 minutos, e permanecendo estável até 2 horas após a administração. Esses níveis são ainda detectáveis após 6 horas da administração. (PROSTOKOS, 2001). No Brasil, os comprimidos registrados e disponíveis, possuem indicação para uso vaginal.

A via de administração sublingual apresenta um rápido e alto pico de concentração plasmática de misoprostol, alcançado em 30 minutos com grande biodisponibilidade em relação às outras vias. É apropriada para situações nas quais se desejam níveis plasmáticos mais elevados, e em curto período de tempo. (TANG, et al., 2007). Devido à maior concentração máxima em relação às demais vias, a via sublingual apresenta maior incidência de eventos adversos. (FLASOG, 2013).

A via de administração bucal, na qual o comprimido é absorvido pela mucosa bucal após ser colocado entre os dentes e a bochecha, possui absorção semelhante à administração vaginal, porém com a menor concentração de ácido misoprostol no plasma e pico de concentração ocorrendo na média de 60 a 75 minutos após a administração. (MECKSTROTH, et al., 2006).

A via de administração retal, por sua vez, muitas vezes é utilizada para tratamento da hemorragia pós-parto. A curva de absorção depois da administração é similar à da via vaginal (também sem o metabolismo hepático, impedindo que o misoprostol seja imediatamente metabolizado), atingindo seu pico máximo depois de 20 a 40 minutos. Após 4 horas da administração, a concentração detectada é mínima. (FLASOG, 2013).

Aproximadamente 85% do misoprostol se encontra ligado às proteínas plasmáticas, e tem uma vida média de aproximadamente 30 minutos. A meia-vida de eliminação é de 1,5 horas, sendo, posteriormente, excretado pela urina (80%) e pelas fezes (15%). (FUCHS, 2010).

### 2.1.3.2 Propriedades farmacodinâmicas

O misoprostol possui ação antissecretória via redução da produção de adenosinamonomofosfato cíclico (cAMP). Causa moderada inibição da secreção de ácido gástrico, aumenta o fluxo sanguíneo da mucosa e estimula a secreção de muco e de bicarbonato, protegendo, portanto, duplamente a mucosa gástrica. Essas funções são decorrentes do fato do misoprostol atuar nos mesmos receptores da PGE1. (REYNOLDS, 1996; DA SILVA, et al., 2013; AHLUWALIA, et al., 2014).

Como citado previamente, sua utilização inicial foi para tratamento e prevenção de úlceras gástricas provocadas pelo uso de antiinflamatórios não esteroidais, uma vez que estes últimos inibem a síntese de prostaglandinas no organismo humano, causando uma queda na produção e secreção da mucosa estomacal, responsável pela proteção do epitélio gástrico. (AHLUWALIA, et al., 2014).

Quando utilizado para fins obstétricos, no colo cervical, o misoprostol age como uterotônico ou ocitócito, por meio da atuação na matriz extracelular. Durante o amadurecimento cervical, há um influxo de células inflamatórias, as quais elevam os níveis de proteinases, dentre elas as collagenases, estimulando a atividade colagenolítica, com consequente degradação e aumento da solubilidade do colágeno. Também há um aumento da elastase, de ácido hialurônico e de água, e queda dos níveis de sulfato de dermatan, levando ao relaxamento cervical, facilitando assim, a dilatação do colo uterino. Além disso, há um aumento do cálcio intracelular, responsável pela contração do músculo miométrial. (TANG, et al., 2007; ARCANJO, et al., 2011; SOUZA, 2017; ALFIREVIC, et al., 2016). Esses mecanismos fazem com que haja o esvaecimento e dilatação cervical, aumentando concomitantemente a atividade uterina e induzindo o trabalho de parto.

Quando da administração via vaginal em gestantes para indução do parto, há um mecanismo adicional de ação: a liberação local de óxido nítrico. Assim, há uma potencialização da ativação da remodelação cervical, originada tanto pelo medicamento (conforme descrito acima), quanto pelo mediador óxido nítrico, havendo uma correlação entre a liberação deste óxido e o índice de Bishop (escore que avalia as características clínicas cervicais permitindo predizer a probabilidade de ocorrência de um parto vaginal) (CUNHA, 2010). Esse mecanismo secundário pode

explicar a maior efetividade do misoprostol administrado pela via vaginal para indução do parto. (VAISANEN-TOMMISKA, et al., 2005; CHIOSI et al., 2006).

As principais reações adversas do misoprostol conforme bula do medicamento, são: fadiga, cefaleia, febre, calafrios, discreta dor abdominal, diarreia, flatulência, náuseas, vômitos, sangramento prolongado e abundante, taquisistolia (mais de cinco contrações em 10 minutos por pelo menos 20 minutos). Todas essas reações são dependentes da dose e tendem a reduzir em intensidade nas primeiras horas após a utilização, podendo se estender por 24 a 48 horas. (PROSTOKOS, 2001).

### **2.1.3.3 Contraindicações**

As principais contraindicações de uso do misoprostol, segundo a bula do medicamento, são: presença de cicatriz uterina prévia, cesárea prévia, doença vascular cerebral, doença coronariana e ingestão anterior, num período de quatro horas, de AINEs. (PROSTOKOS, 2001).

Para a indução do parto com o misoprostol, as contraindicações são as mesmas observadas para um parto normal: gestação múltipla, placenta prévia, macrossomia fetal, apresentações anômalas, desproporção cefalopélvica, cicatrizes uterinas prévias, sofrimento fetal, malformações uterinas, prolapso de cordão umbilical, infecção ativa por herpes genital, sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e carcinoma cervical invasivo. (ZUGAIB, 2008 apud SILVA, 2013).

Segundo a OMS, a principal contraindicação é o antecedente de cesárea ou de outra cicatriz uterina, devido a um risco maior de roturas uterinas. (OMS, 2011). Conforme alguns estudos, o uso de misoprostol é contraindicado no primeiro trimestre de gravidez, pois pode levar ao desenvolvimento de malformações congênitas, como a síndrome de Möebius, caracterizada por paralisia facial, microrretrognatia e hipotonia axial. (DA SILVA, et al., 2006).

### **2.1.4 Usos Hospitalares do misoprostol no Brasil**

O misoprostol tem sido amplamente utilizado em obstetrícia e ginecologia, em âmbito hospitalar, para fins de indução do parto com feto vivo, para manejo do

óbito fetal (seja através do esvaziamento uterino por morte embrionária ou fetal ou abortamento incompleto, seja através do amolecimento cervical prévio à curetagem ou aspiração intrauterina), para manejo do aborto previsto em lei e para tratamento da hemorragia pós-parto. (BRASIL, 2011b).

#### **2.1.4.1 Indução do parto com o feto vivo**

A indução do trabalho de parto é a utilização de procedimento específico, em uma gestante com mais de 22 semanas de gestação, com o objetivo de estimular artificialmente a contração uterina em pacientes que não estão em trabalho de parto. Esta prática destina-se a situações em que a gravidez possa representar algum risco para o feto ou para a mãe, sendo este risco sobreposto ao da interrupção da gestação, promovendo, assim, um parto vaginal. Em países desenvolvidos, 25% das gestantes têm seu parto induzido e nos países em desenvolvimento este número é menor, porém crescente. (OMS, 2011).

Segundo dados da Pesquisa Mundial da OMS de Saúde Materna e Perinatal, dos 300.000 partos analisados em 373 centros de saúde em 24 países, 9,6% deles foram induzidos artificialmente, apresentando países da África índices de 1,4% (como a Nigéria) e países asiáticos e americanos com índices de até 35,5% (como o Sri Lanka). (OMS, 2011).

O trabalho de parto de ocorrência espontânea é composto por: apagamento do colo, dilatação cervical, formação da bolsa das águas, emissão de mucosidades e contrações uterinas. Quanto menor a idade gestacional, maior a dificuldade do parto espontâneo, pois este depende da sensibilidade da fibra uterina à ocitocina, a qual se torna mais sensível com o aumento da idade gestacional. (CUNHA, 2010).

A indução do parto é recomendada com objetivo de reduzir a mortalidade perinatal e materna. Porém, a decisão de induzir exige uma complexa avaliação, envolvendo o histórico clínico da gestante e a saúde do feto, assim como a avaliação da matriz uterina. O processo de indução pode causar desconfortos na gestante, além de apresentar alguns riscos e complicações, como hiperestimulação uterina, podendo levar a quadros de hemorragia, ruptura de membranas, sofrimento fetal e, em caso de falha de indução, a procedimentos cesarianos. (OMS, 2011).

O aumento significativo do número de cesáreas nos últimos tempos tem feito com que houvesse um maior interesse no uso de métodos efetivos e mais seguros



para a indução do parto na gestante. (SOUZA, et al., 2010). Uma revisão sistemática de 34 estudos conduzida com o objetivo de identificar as principais indicações para a indução do parto recomendou fortemente essa ação nos casos de gestações pós-termo (ou prolongada) e em casos de ruptura prematura de membranas a termo. Demais casos como gestação gemelar, ruptura prematura das membranas em fetos pré-termo (antes de 37 semanas), oligodrâmnio, diabetes mellitus, colestase, doença cardíaca materna, pré-eclâmpsia grave e eclâmpsia em gestação pré-termo, restrição de crescimento fetal e gastrosquise, foram considerados de recomendação fraca para a indução. (MOZURKEWICH, et al., 2009; ALFIREVIC, et al., 2016). A principal indicação para a indução do parto com o feto vivo foi a gestação prolongada (definida como aquela com 42 semanas ou mais de gestação ou 294 dias contados a partir do primeiro dia do último período menstrual). (SOUZA, 2010; ACOG, 2009).

Vários são os métodos utilizados para a indução do trabalho de parto, como os métodos alternativos (acupuntura, homeopatia), os métodos mecânicos/cirúrgicos e os farmacológicos/clínicos. (ALFIREVIC, et al., 2016). A decisão pelo método dependerá da história clínica da paciente, da urgência e do conhecimento do profissional de saúde. Cada método possui diferentes mecanismos de ação, e varia no tempo de indução do parto até que ocorra o parto vaginal, assim como em possíveis complicações causadas na gestante com diferentes características clínicas. (ALFIREVIC, et al., 2016).

Os métodos mecânicos/cirúrgicos são aqueles que se utilizam de manobras com dispositivos, como os catéteres transcervicais, dilatadores cervicais higroscópicos (laminária), descolamento das membranas, cateteres extraovulares (sonda Foley – técnica de Krause), amniotomia, infusão salina extra-amniótica. Estes foram muito utilizados antes da descoberta das prostaglandinas. (ALFIREVIC, et al, 2016; CUNHA, 2010; SOUZA, et al, 2010; EIKELDER, et al, 2016).

Os métodos farmacológicos/clínicos são aqueles que incluem o uso de substâncias farmacológicas que agem sobre o útero, seja sobre o amadurecimento do colo uterino, seja sobre o desencadeamento de contrações uterinas, a fim de estimular o processo de indução. São os métodos mais utilizados para a indução do parto, tendo como exemplos de substâncias utilizadas a ocitocina e as prostaglandinas, como o misoprostol. (CUNHA, 2010; ALFIREVIC, et al., 2016).

Em um estudo duplo-cego comparando o uso de misoprostol com o de placebo para a indução do trabalho de parto em 51 gestantes, verificou-se que a administração de misoprostol 40 µg a cada quatro horas teve uma eficácia maior para o desencadeamento do trabalho de parto em relação àquelas que fizeram uso somente do placebo (87,5 versus 21,1%;  $p < 0,0001$ ), além de maior frequência de parto vaginal (75 versus 32%;  $p = 0,006$ ). (MACEDO, 1998).

Segundo Alfievic (2003), vários ensaios clínicos têm comprovado a efetividade do misoprostol quando comparado a outros métodos de indução, como a sonda de Foley, a solução salina extra-amniótica, o uso de ocitocina e prostaglandina E2 vaginal.

Uma revisão sistemática de quatro estudos comparando o uso de qualquer método mecânico com o uso de misoprostol, analisando 618 mulheres, concluiu que o risco de hiperestimulação com alteração da frequência cardíaca fetal (FCF) foi menor com métodos mecânicos (4% versus 9%,  $RR = 0,41$ ;  $IC = 0,20-0,87$ ). Além disso, em relação ao risco de levar ao procedimento cesáreo, não houve diferença significativa nos dois grupos (27 versus 22%,  $RR = 1,22$ ;  $IC = 0,93-1,61$ ). (CUNHA, 2010).

Outra revisão sistemática, publicada pela colaboração do grupo Cochrane, teve como conclusão que o uso do medicamento misoprostol é mais efetivo do que os métodos convencionais para amadurecimento do colo e indução do parto com feto vivo. (HOFMEYR, et al., 1999).

O uso da ocitocina, um medicamento uterotônico para a indução do parto, é o procedimento mais utilizado no mundo para este fim, tanto isoladamente quanto associado a outros métodos (farmacológicos ou não). Treze estudos, com um total de 1.767 mulheres, compararam o uso do misoprostol via vaginal com a ocitocina. O misoprostol foi mais efetivo para a indução do parto em cinco ensaios e a hiperestimulação uterina também foi maior com o misoprostol - sem alteração da FCF, em nove ensaios. (CUNHA, 2010). Concluindo assim, que o uso de misoprostol mostrou maior benefício quando comparado ao uso da ocitocina para indução do parto com feto vivo.

O misoprostol, para a indução do trabalho de parto, é particularmente útil quando o colo do útero está imaturo, ou seja, com índice de Bishop menor que 6. Caso contrário, o recomendado é o uso de ocitocina para indução, necessitando, assim, de uma avaliação criteriosa do colo uterino a fim de determinar a

necessidade e o método mais adequado para indução. (ZUGAIB, 2008 apud SILVA, 2013; FLASOG, 2007).

Para indução do trabalho de parto, tanto a ACOG (2009), OMS (2011) e o MS recomendam o uso de misoprostol 25 µg via vaginal, em um intervalo de 6 horas, dada sua farmacocinética de administração vaginal, em que intervalos menores que 6 horas levam a efeitos aditivos e podem provocar hiperestimulação uterina, taquissistolia e sofrimento fetal. (BRASIL, 2012). Quando houver duas ou mais contrações em 10 minutos, deve-se interromper a administração de misoprostol. (PROSTOKOS, 2001).

Algumas complicações frequentes relacionadas com o uso de misoprostol para a indução do trabalho de parto são devido à hipercontratilidade uterina, como: taquissistolia, hipertonia (contrações de mais de dois minutos de duração), síndrome de hiperestimulação uterina (taquisistolia com alteração da frequência cardíaca fetal), desprendimento prematuro da placenta, rotura uterina, e sofrimento agudo fetal. (FLASOG, 2013).

Em treze ensaios clínicos, contabilizando 2.138 mulheres que fizeram uso do misoprostol nas concentrações a partir de 12,5 até 100 µg, com diferentes intervalos, concluiu-se que as quantidades menores foram suficientes para desencadear o parto. (CUNHA, 2010). Além disso, concentrações acima de 25 µg a cada quatro horas, embora mais efetivas do que outros métodos convencionais, apresentaram uma maior hiperestimulação uterina. (CUNHA, 2010). O mesmo resultado foi apresentado em uma metanálise com treze estudos realizada por McMaster e colaboradores (2014), em que taquissistolia, hiperestimulação uterina e realização de cesárea para frequência cardíaca fetal não-tranquilizante e para o mecônio, foram mais comuns no grupo que fez uso da quantidade de 50 µg, permanecendo mais segura a concentração de 25 µg para a indução do parto com o feto vivo.

Uma metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados incluindo 933 gestantes, das quais 461 fizeram uso de misoprostol 25 µg e 472 de misoprostol 50 µg, concluiu que houve uma menor proporção de hiperestimulação no grupo que utilizou 25 µg (4,4%) quando comparado a aquele que fez uso de 50 µg (9,3%) (OR = 0,44; IC 95% = 0,25 - 0,77). A frequência de taquissistolia também foi menor quanto menor a dose (8,9 versus 20,8%; OR = 0,36; IC 95% = 0,24-0,53). Nenhuma diferença foi verificada quanto às taxas de cesárea e partos operatórios. (SANCHEZ-RAMOS, et al., 2002).

Em relação à duração do trabalho de parto, há diversas variáveis, como as condições próprias do colo uterino, possuindo um tempo mais prolongado em gestantes nulíparas ou naquelas que iniciaram a indução com um índice de Bishop abaixo de 6. (FLASOG, 2013).

#### **2.1.4.2 Manejo do óbito fetal e aborto**

De acordo a OMS, comentado por Chiswick (1986), óbito fetal é:

“a morte do produto da gestação antes da expulsão ou de sua extração completa do corpo materno, independentemente da duração da gravidez. Indica o óbito o fato de, depois da separação, o feto não respirar nem dar nenhum outro sinal de vida como batimentos do coração, pulsações do cordão umbilical ou movimentos efetivos dos músculos de contração voluntária.” (CHISWICK, 1986, p.1236).

O óbito fetal pode ocorrer em qualquer período da gravidez, independentemente de sua localização, incluindo, assim, ovo morto e retido, abortos e gestações extrauterinas, aborto retido (de primeiro ou segundo trimestre) e também o feto morto no terceiro trimestre, até o término da gestação. (FLASOG, 2007).

O abortamento é a interrupção do produto da concepção antes de atingir o nível de maturação, que permite a viabilidade, correspondente a 22 semanas completas (154 dias completos), ou quando o feto não supera 500 gramas de peso e/ou 16,5 centímetros de comprimento craniocaudal. (OMS, 2003b). O aborto é o produto eliminado pelo processo de abortamento. (OMS, 2003b).

O abortamento se encontra entre as principais causas de mortalidade materna e de internamento materno no mundo, indicando um grave problema de saúde pública. (BRASIL, 2011b). O manejo seguro do aborto, de acordo com a legislação brasileira, constitui um direito da mulher, que deve ser respeitado e garantido pelos serviços de saúde. (BRASIL, 2011b).

Estima-se que ocorram aproximadamente 35 abortos a cada 1.000 mulheres entre 15 a 44 anos de idade (dados mundiais estimados entre os anos de 2010 a 2014). O número de abortos aumentou de 50 milhões, entre os anos de 1990 e 1994, para aproximadamente 56 milhões entre 2010 e 2014, correspondendo também ao aumento da população mundial. Ou seja, o número absoluto de abortos

por ano aumentou como consequência do crescimento populacional, de modo que a taxa global diminuiu de 1990 a 2014. As porcentagens reduziram nos países desenvolvidos, mas permaneceram praticamente inalteradas nos países em desenvolvimento. (SEDGH, et al., 2016).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013), dentre a população de mulheres de 18 a 49 anos de idade no Brasil, aproximadamente 15,2% já tiveram um aborto espontâneo e 2,1% já tiveram um aborto provocado. Quando relacionado o número de internamentos no SUS (Sistema Único de Saúde) por abortamento espontâneo, por razões médicas ou outras gestações que terminam em aborto, de junho de 2015 a junho de 2016, houve 400.169 internamentos, correspondendo a um total de 8,5% dos internamentos por complicação obstétrica. (SIH/SUS, 2016).

Várias são as causas que acarretam morte fetal intrauterina e o feto retido, entre elas pode-se citar: gestação prolongada, diabetes mellitus, sífilis, outras infecções agudas e crônicas, quadros hipertensivos na gravidez, corioamnionite, fatores uterinos (hipoplasia uterina, útero bicornu ou septado, miomatose extensa, torção de útero grávido), tabagismo, enfermidade hemolítica, anemia falciforme, desnutrição materna, uso de medicamentos (como anticoagulantes orais, antineoplásicos), síndrome de anticorpos antifosfolipídicos, malformações congênitas fetais, anomalias cromossômicas, insuficiência placentária. (SANTOS, 1998; BELL, et al., 2004).

Dados da ACOG (1993) citam que há aproximadamente seis casos de morte fetal a cada 1.000 nascidos vivos, sendo responsáveis por metade das mortes perinatais. Além disso, o óbito fetal com o feto retido pode ocorrer em torno de 1% das gestações. (BELL, et al., 2004).

Independentemente da causa do óbito fetal e aborto retido ou incompleto, é necessário realizar a expulsão completa do feto (quando não ocorre espontaneamente), de acordo com a idade gestacional no momento do óbito fetal. (BRASIL, 2011b).

#### 2.1.4.2.1 Classificação do Abortamento

O abortamento pode ser classificado, segundo a sua causa, em espontâneo e induzido e, segundo a cronologia, em precoce (com idade gestacional até 12 semanas) e tardio (com idade gestacional superior a 12 semanas e inferior a 22 semanas). (BRASIL, 2010a).

Os abortamentos espontâneos, por sua vez, podem ser classificados segundo sua evolução clínica em: ameaça de abortamento, abortamento infectado, habitual, incompleto, completo e retido. (BRASIL, 2010a).

Ameaça de abortamento ocorre quando não há o aborto, somente uma ameaça, com sangramento genital de pequena a moderada intensidade, podendo existir dores, tipo cólicas, sem infecção, e o exame de ultrassom mostra-se normal, com feto vivo, necessitando somente repouso da gestante. O abortamento infectado é um processo grave, em que há infecção, causada geralmente por bactérias da flora vaginal, necessitando de tratamento farmacológico imediato e complexo. O abortamento habitual é aquele em que há perda espontânea e consecutiva de três ou mais gestações antes da 22ª semana. (BRASIL, 2010a).

O abortamento retido ocorre quando há retenção uterina dos produtos mortos da concepção por semanas, ou seja, quando o colo uterino permanece impérvio, não há perda sanguínea (na maioria das vezes), os sinais e sintomas de gestação desaparecem e na ultrassonografia há ausência de sinais de vitalidade ou presença de saco gestacional sem embrião (ovo anembrionado). (BRASIL, 2010a). A grande parte dos abortamentos retidos termina espontaneamente; porém, a retenção prolongada do concepto morto pode desencadear distúrbios graves de coagulação. (BRASIL, 2010a).

O aborto é considerado completo quando ocorre a evacuação total do conteúdo uterino, e é considerado incompleto quando a evacuação é parcial, permanecendo restos ovulares ou membranas na cavidade uterina. (BRASIL, 2010a).

Os abortamentos retidos e incompletos são considerados um sério problema de saúde pública, pois a falta de tratamento adequado nestes casos pode levar a alta morbidade materna, inclusive a morte (devido a choque hipovolêmico e hemorragias profusas). (FLASOG, 2007).

O medicamento misoprostol pode ser utilizado nos casos de abortamento retido, incompleto e induzido, para que haja o esvaziamento uterino (remoção do conteúdo uterino), ou para o amolecimento do colo uterino, auxiliando na realização dos procedimentos de curetagem ou aspiração manual intrauterina (AMIU) pós abortamento. (BRASIL, 2012).

#### 2.1.4.2.2 Técnicas para a interrupção da gestação com óbito fetal

Várias são as técnicas de interrupção da gestação. Um fator crítico na escolha do método apropriado é determinar a idade gestacional correta, uma vez que durante o primeiro trimestre da gravidez (até 12 semanas de gestação), pode-se fazer uso do método cirúrgico (curetagem ou aspiração uterina) ou do método farmacológico. Segundo a OMS (2013), o uso da AMIU no primeiro trimestre é mais eficaz e está associado a menor risco de complicações do que o uso de métodos farmacológicos para o abortamento. (OMS, 2013).

Já no segundo trimestre (acima de 12 semanas), o método de escolha é o farmacológico, podendo-se complementá-lo, após a expulsão fetal, com métodos cirúrgicos, de acordo com as condições clínicas da gestante. É desaconselhada a realização de curetagem ainda com o feto na cavidade uterina devido ao risco de fragmentação do mesmo, com posterior dificuldade de expulsão da cabeça fetal, o que pode evoluir para hemorragia grave. Microcirurgia ou microcesariana devem ser realizadas apenas em condições excepcionais para fins de interrupção da gravidez (placenta prévia centro-total, cesáreas de repetição e descolamento da placenta com risco de coagulopatia). (OMS, 2013; BRASIL, 2010a; BRASIL, 2011b).

##### 2.1.4.2.2.1 Método cirúrgico

Os dois métodos cirúrgicos para abortamento mais utilizados são a AMIU e a curetagem, sendo que a OMS e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) têm recomendado como técnica de escolha a AMIU. (OMS, 2013; BRASIL, 2011b). Quando não for possível realizar a aspiração manual (quando a aspiração não estiver disponível, ou se não houver profissionais treinados em seu uso), deve ser realizada a curetagem. (BRASIL, 2010a).



A aspiração intrauterina se utiliza de sucção manual para esvaziamento uterino, por meio de uma cânula plástica ou de metal, acoplada a uma fonte de vácuo. Já a curetagem emprega a cureta metálica para raspagem manual da parede uterina, sob anestesia. (BRASIL, 2011b).

A AMIU é um procedimento rápido e menos doloroso (às vezes não é necessário analgesia nem sedação), e possui menos complicações quando comparada à curetagem, além da redução da permanência hospitalar pela maior agilidade no atendimento e precocidade da alta, contribuindo para a redução dos custos hospitalares. (FLASOG, 2007; FEBRASGO, 2010). Com a utilização da AMIU, atinge-se de 95 a 100% de abortamento completo, conforme cita a OMS (2013).

A curetagem pode estar associada com algumas complicações, como a perfuração uterina, infecções, hemorragias, riscos anestésicos, lesões pós-operatórias cervicais, além da possibilidade de sinéquias uterinas, ainda mais se for necessário o procedimento por evacuação insuficiente. (FLASOG, 2007). Sendo assim, a OMS recomenda a substituição da curetagem pela técnica de AMIU. (OMS, 2013).

Para realização da curetagem ou AMIU, pode ser necessário o prévio amadurecimento do colo uterino, caso este esteja impérvio (principalmente no primeiro trimestre de gestação). Para isso, vários são os métodos utilizados, dentre eles os métodos mecânicos, como as laminárias, o método de Krause e o uso de dilatadores higroscópicos; e os métodos farmacológicos, como o uso de prostaglandinas e análogos (misoprostol, dinoprostona), a hialuronidase, o mifepristone (não disponível no Brasil), entre outros. (MORAES FILHO, et. al., 2005; FEBRASGO, 2010). A preparação farmacológica do colo uterino permite que o procedimento seja mais rápido e simples, reduzindo o risco de lesão do colo uterino ou perfuração do útero, o que poderia levar a quadros de hemorragia, principalmente para as gestantes que apresentem cirurgia prévia ou anomalias no colo uterino, bem como para as adolescentes e para os casos de gestação avançada. (OMS, 2013).

Dentre as desvantagens da preparação do colo uterino, encontram-se o desconforto para a gestante, aumento do custo e tempo adicional de espera até a realização do método de abortamento cirúrgico. (OMS, 2013).

Até o início da década de 2000, métodos farmacológicos utilizados para o amadurecimento do colo uterino e indução do parto ainda não estavam muito bem

definidos. Dentre os vários medicamentos estudados e utilizados em obstetrícia, o misoprostol é tido como medicamento de escolha para amadurecimento do colo uterino, sendo administrado normalmente na dosagem de DOI comprimidos de 200 µg (400 µg), via vaginal, três a quatro horas antes do procedimento. (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2012; CUNHA, 2010).

#### 2.1.4.2.2.2 Método farmacológico

O tratamento farmacológico para interrupção da gestação com óbito fetal tornou-se uma importante opção ao método cirúrgico a partir do uso do misoprostol em obstetrícia, principalmente devido a sua termoestabilidade, ao baixo custo e à conveniência de administração. O abortamento medicamentoso precoce possui uma efetividade de aproximadamente 98%, indicando a não necessidade de intervenção cirúrgica. (LEVENO, 2005). Dentre os medicamentos utilizados para esse fim há o metotrexato, mifepristone, ocitocina e o misoprostol.

Para o uso do misoprostol, o Ministério da Saúde recomenda para esvaziamento uterino, de acordo com o trimestre gestacional, as seguintes opções de administração (desde que não haja contraindicações):

Para o primeiro trimestre de gestação: (BRASIL, 2012):

- 1ª opção: Misoprostol – 4 comprimidos de 200 µg (800 µg) via vaginal a cada 12 horas
- 2ª opção: Misoprostol – 2 comprimidos de 200 µg (400 µg) via vaginal a cada 8 horas.

A primeira opção apresenta maior eficácia, normalmente com a expulsão do feto nas primeiras 24 horas, podendo, em alguns casos, demorar 48 ou 72 horas (sem aumento dos efeitos colaterais) segundo alguns estudos científicos. (BRASIL, 2012). Caso não ocorra a expulsão do feto, pode-se repetir o tratamento com misoprostol, ou utilizar um procedimento alternativo, como os descritos anteriormente. (FLASOG, 2007).

Para o segundo trimestre de gestação: (BRASIL, 2012):

- De 13 a 17 semanas: Misoprostol 1 comprimido de 200 µg, via vaginal, a cada 6 horas

- De 18 a 26 semanas – Misoprostol 4 comprimidos de 25 µg, via vaginal, a cada 6 horas. Se necessário, repetir após 24 horas da última dose em ambos os esquemas.

Para o terceiro trimestre de gestação: se o colo não estiver maduro, administrar 1 comprimido de 25 µg, via vaginal, e repetir, se necessário, após 6 horas. Caso não haja resposta, utilizar 2 comprimidos de 25 µg, via vaginal, de 6/6 horas, até 4 administrações. Observação: não usar mais de 50 µg por vez. (BRASIL, 2012).

Os efeitos de utilização do misoprostol e dos demais métodos farmacológicos são as cólicas e sangramento semelhante à menstruação, que pode durar até 45 dias (em casos raros). (OMS, 2013).

As vantagens do uso do misoprostol em relação aos métodos mecânicos incluem: menor custo, ausência de riscos de perfuração uterina e sinéquias e não há riscos devido ao uso de anestésicos, uma vez que não são utilizados. (OMS, 2013). Segundo Diniz (2008) e FLASOG (2007), a taxa de sucesso com o uso de misoprostol para indução completa do aborto, sem necessitar de outra manobra, é de aproximadamente 90%, tanto no primeiro quanto no segundo trimestre de gestação.

Como desvantagens, é possível citar o tempo de resolução, que pode durar dias até a expulsão do feto, com consequentes efeitos colaterais (cólica, sangramento, náusea, calafrio) e a possível necessidade de complementação cirúrgica. (OMS, 2013).

#### 2.1.4.2.3 Aborto terapêutico e aborto legal

Segundo FLASOG (2007, p. 65), “aborto terapêutico é aquele que se realiza quando se considera que a gravidez afeta a saúde da mulher, e é aceito universalmente como uma função do pessoal que atende à saúde da população.”

No Brasil, embora o aborto seja proibido, o Código Penal, artigo 128, do Decreto-lei nº 2.848 de 7 de dezembro de 1940, prevê o abortamento legalizado (indução) em duas situações: quando não há outra maneira de salvar a vida da gestante (aborto necessário) e quando a gravidez for oriunda de estupro (aborto sentimental), desde que haja o consentimento da mulher ou, se incapaz, de seu representante legal. (OLIVEIRA, 1987). Além disso, atualmente, o judiciário tem

autorizado o abortamento para os casos de má-formação fetal incompatível com a vida, como no caso, fetos anencéfalos. (CFM, 2012).

Apesar de várias técnicas de interrupção da gestação, o Ministério da Saúde recomenda o método farmacológico com o uso de misoprostol para o aborto legal previsto em lei, com a posologia para o primeiro e segundo trimestre de gestação conforme descrito no tópico anterior. (BRASIL, 2012).

#### **2.1.4.3 Tratamento da hemorragia pós-parto**

Segundo a OMS (2014), a HPP se caracteriza pela perda de sangue igual ou superior a 500 ml nas primeiras 24 horas após a realização de um parto (expulsão do concepto). Para fins de definição clínica, HPP é qualquer perda de sangue excessiva, que cause instabilidade hemodinâmica, tornando a paciente sintomática (tontura, vertigem, síncope), e/ou com manifestações de hipovolemia (hipotensão, taquicardia, oligúria). (SANCHEZ, 2014).

A HPP responde por grande parte das morbidades maternas graves, incapacidades prolongadas e outras condições como choque e disfunção orgânica que estejam relacionadas com a perda sanguínea. (OMS, 2014). A principal causa de HPP é a atonia uterina, caracterizada pela incapacidade do órgão de se contrair após o parto. Porém, esta condição também pode ser causada por: lacerações do canal de parto, inversão uterina, distúrbios de coagulação materna, retenção placentária, entre outros. A presença de anemia na gestação, com um nível de hemoglobina abaixo de 11 g/decilitro, também pode afetar negativamente a taxa de sobrevida na HPP. (FRASS, 2015).

Atonia uterina é a causa principal de histerectomia nesse período. A ausência do globo de segurança de Pinnard, seguida de sangramento vaginal, queda da pressão arterial e choque hipovolêmico, resultam no diagnóstico clínico da HPP. Em condições normais, após a expulsão do concepto e dequitação placentária, é necessária a manutenção do tônus uterino, uma vez que os vasos perpendiculares do miométrio ficam expostos e sofrem oclusão mecânica pela musculatura uterina. Após este processo, normalmente ocorre a formação do globo de segurança de Pinnard, logo abaixo da cicatriz umbilical, evitando assim, a ocorrência de hemorragias. (BAGGIERI, et al., 2011).

A HPP está entre as principais causas de morte materna em países de baixa renda, e em nível global é a causa primária de quase um quarto de todas as mortes das gestantes, sendo que 88% delas ocorrem nas primeiras quatro horas do pós-parto. (OMS, 2014). Segundo a OMS (2014) poderia ser evitada grande parte dessas mortes por meio da utilização de uterotônicos profiláticos durante a terceira fase do parto e da gestão adequada da hemorragia em tempo hábil. Mesmo assim, acredita-se que, em média, 3% dos partos vaginais evoluem para a HPP grave ( $\geq 1000$  ml de perda sanguínea). (ANDERSON, et al., 2007).

Alguns fatores de risco da gestante que predis põem ao desenvolvimento da HPP são: polidrâmnia, gestação gemelar e macrossomia fetal (podem causar uma hiperdistensão uterina); miomas uterinos, hipoproteinemia, grande multiparidade (situações que podem comprometer a contração do útero); obesidade; HPP em gestações anteriores; e mulheres com idade acima de 35 anos. Estes deveriam ser diagnosticados durante o acompanhamento do pré-natal. (BAGGIERI, et al., 2011).

Em relação ao procedimento do parto e expulsão do conceito, os fatores de risco para a ocorrência da HPP são: parto prolongado em associação com infecção uterina; apoplexia uterina; parto taquitócico; descolamento prematuro e/ou retirada manual da placenta; anestesia geral e uso de sulfato de magnésio. (ANDERSON, et al., 2007; NEME, 2005).

Caso venha a ocorrer uma HPP por atonia uterina, o tratamento inicial consiste em massagem uterina seguida do uso de uterotônicos (ocitocina, ergometrina e prostaglandinas). Caso essas medidas não sejam suficientes, devem ser aplicados outros métodos rapidamente, como a compressão uterina bimanual, a compressão da aorta abdominal e o tamponamento uterino, além de métodos cirúrgicos, como embolização angiográfica, suturas de compressão uterina, ligaduras arteriais e histerectomia. (OMS, 2014; BANKS, et al., 2005).

Dentre os fármacos uterotônicos, a primeira escolha para tratamento da HPP é a ocitocina intravenosa (IV). Caso esta esteja indisponível ou se o sangramento não responder à mesma, é recomendado o uso da ergometrina (0,2mg intramuscular - IM, não excedendo 0,4 mg), ou uma quantidade fixa de ocitocina e ergometrina. Como terceira opção, utiliza-se um fármaco de prostaglandina, como o misoprostol na quantidade de até 800 µg. (OMS, 2014; MOUSA, et al., 2007). Alguns integrantes do grupo de desenvolvimento de diretrizes da OMS, quando se refere ao uso de misoprostol para tratamento de HPP, expressaram preocupação relacionada ao

risco de hiperpirexia associado à dosagem especificada anteriormente. (OMS, 2014). A hiperpirexia corresponde ao aumento da temperatura corporal acima de 40°C e aparece em torno de 1% a 14% das mulheres que fazem uso desse medicamento na quantidade de 800 µg ou superior. Além disso, de 37% a 47% das mulheres podem apresentar calafrios, e 22% a 44%, febre. (BLUM, 2010; WINKOFF, 2010; DUROCHER, 2010).

Devido a isso, alguns médicos iniciam o tratamento aumentando gradativamente a dosagem do misoprostol, à medida que o sangramento vai cessando. Nas gestantes hipertensas e/ou com doenças cardiovasculares, é contraindicado o uso de ergometrina, pois seu efeito alfa-adrenérgico pode levar ao aumento da pressão arterial, sendo recomendado o uso do misoprostol como segunda opção após a ocitocina. (BREATHNACH, et al., 2009).

Um estudo de 2010, comparando o uso de ocitocina (40 UI) com o de misoprostol (800 µg) em 978 gestantes que tiveram HPP, indicou que a ocitocina injetável foi mais eficaz no controle do sangramento nos primeiros 20 minutos após a administração (96% contra 90% daquelas que usaram misoprostol) e também foi mais eficaz na prevenção da perda de sangue adicional de 300 ml ou mais (17% contra 30%). (WINIKOFF, 2010).

A ocitocina intravenosa deve ser usada para tratamento como primeira linha para HPP, mesmo que a gestante já tenha recebido este fármaco para a profilaxia da hemorragia. Para tratamento, geralmente administram-se 10 UI em bolus, intravenoso ou intramuscular, ou 20 UI em 500 ml de soro, 20-30 gotas por minuto, o que permite uma redução de 40% na incidência de hemorragia. (OMS, 2014). O uso intravenoso causa uma ação mais rápida (imediato), que o uso intramuscular (3 a 7 minutos após a administração), porém, seu tempo de ação é mais rápido (em média de 30 minutos), comparado com o IM (cerca de 60 minutos). (OYELESE, et al, 2007).

Em 2006, a FIGO recomendou o uso do misoprostol para tratamento da HPP, principalmente em locais onde há poucos recursos (como tratamento único) ou em associação com a ocitocina. (FIGO, 2006). Em 2012, a FIGO publicou suas diretrizes indicando a dose 800 µg de misoprostol para o tratamento de HPP quando não houver disponibilidade de ocitocina 40 UI IV (independentemente das medidas profiláticas adotadas). Contudo, foi somente em 2015 que a OMS incluiu esse

medicamento na lista de medicamentos essenciais para o tratamento da HPP. (FIGO, 2012).

O programa do governo do estado do Paraná, o Mãe Paranaense, recomenda o uso do misoprostol, pela via retal, como terceira alternativa para o tratamento da HPP causada por atonia uterina, sem resposta com ocitocina e metilergometrina. (PARANÁ, 2017).

## 2.2 MEDICAMENTO E SEU USO RACIONAL

O medicamento é um produto de alta tecnologia com propriedades terapêuticas e critérios técnicos e legais, estabelecidos atualmente pela Anvisa, com a função de diagnosticar, prevenir, curar ou aliviar os sintomas de uma enfermidade em um indivíduo. (BRASIL, 1973).

Segundo a Lei nº 5.991 de 1973, medicamento é um “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”. (BRASIL, 1973, p. 1).

Tourinho e colaboradores (2008) citam que, a partir da década de 1920, houve um impacto positivo nos indicadores de saúde relacionados ao desenvolvimento de medicamentos pela indústria farmacêutica, especialmente após o surgimento de antibióticos, vacinas e anti-hipertensivos. Contudo, afirma que essa incorporação progressiva de novos medicamentos desenvolveu outros problemas relacionados à saúde da população, como as enfermidades relacionadas à farmacoterapia que, por muitas vezes, está associada ao uso irracional desses medicamentos.

A Política Nacional de Medicamentos conceitua o uso racional de medicamentos como:

“Processo que compreende a prescrição apropriada; a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis; a dispensação em condições adequadas; e o consumo nas doses indicadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado de medicamentos eficazes, seguros e de qualidade.” (BRASIL, 1998, p. 37).

A partir disso, uma prescrição, dispensação e/ou utilização irracional pode levar ao aumento de gastos devido ao uso desnecessário ou inadequado de medicamentos, além de poder aumentar o tempo de tratamento ou internação,



aumentar a gravidade da enfermidade, causar reações adversas relacionadas ao uso do medicamento, podendo até mesmo levar ao óbito.

Sob a ótica financeira, estima-se que aproximadamente 30% dos recursos de saúde são destinados à compra de medicamentos nos países em desenvolvimento, como o Brasil. A partir disso, torna-se ainda mais imprescindível reduzir o desperdício e incentivar o uso racional do medicamento. (OLIVEIRA, et al., 2012).

## 2.3 FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Segundo a Política Nacional de Medicamentos, a farmacoepidemiologia é caracterizada pela “Aplicação do método e raciocínio epidemiológico no estudo dos efeitos – benéficos e adversos – e do uso de medicamentos em populações humanas”. (BRASIL, 1998, p.35). É a união dos estudos em farmacologia clínica, a qual analisa os efeitos dos fármacos em seres humanos, com a epidemiologia, que estuda a frequência, a distribuição e os fatores determinantes de doenças ou eventos relacionados à saúde em populações humanas. Pode sofrer ainda, influência das ciências sociais, que estudam as questões sociais, políticas e culturais de uma determinada população. (BALDONI, 2011).

Segundo Castro (1997), a farmacoepidemiologia permite conhecer como os profissionais e a sociedade em geral utilizam os medicamentos, e enfatiza a necessidade do desenvolvimento dessa área, com objetivo de qualificar os profissionais para produzir conhecimentos e permitir sua aplicação em benefício da sociedade.

A Farmacoepidemiologia é uma área da saúde pública de grande importância social, principalmente com o uso crescente de medicamentos com o passar dos anos. Além disso, acrescenta-se o seu grande potencial de contribuição para reduzir gastos com a saúde, por meio do uso racional de medicamentos e, indiretamente, pela redução dos agravos à saúde, além de fornecer informações aos gestores que auxiliam na tomada de decisão. Os estudos de farmacoepidemiologia permitem compreender os padrões de prescrição de um determinado medicamento, assim como a conveniência do seu uso; os padrões de adesão ao tratamento, as reações adversas comuns, as raras e as imprevisíveis, bem como sua eficácia; a



relação custo-benefício; a identificação de associações causais com o uso desse medicamento, entre outros. De modo geral, ela fornece informações gerais sobre o uso de determinado medicamento, podendo sugerir o desenvolvimento de políticas ou intervenções baseadas em evidências. (YANG, et al., 2013)

A farmacoepidemiologia, na década de 60, foi subdividida em duas áreas de estudo: (i) Farmacovigilância e (ii) Estudos de Utilização de Medicamentos (EUMs). Porém, com a necessidade de ampliar o conhecimento sobre o impacto econômico do uso dos medicamentos na população, verificou-se a necessidade de ampliar os estudos em farmacoepidemiologia, originando, com isso, uma terceira subdivisão, a (iii) farmacoeconomia. (STROM, 2005).

### **2.3.1 Farmacovigilância**

A farmacovigilância, segundo a Política Nacional de Medicamentos, corresponde a:

“Identificação e avaliação dos efeitos, agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos.” (BRASIL, 1998, p. 35).

Seu principal escopo é promover o uso seguro de medicamentos, por meio de atividades que permitem identificar, avaliar, compreender, prevenir, monitorar e controlar possíveis eventos relacionados com medicamentos à saúde da população (OMS, 2002).

### **2.3.2 Estudos de utilização de medicamentos**

Os EUM, segundo a Política Nacional de Medicamentos, correspondem a:

“Aqueles relacionados com a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes; complementarmente, tem-se os estudos de farmacovigilância e os ensaios clínicos.” (BRASIL, 1998, p. 35).

Como descritos acima, são estudos que apresentam uma visão global do uso de medicamentos em uma população, podendo assim, descrever padrões de

uso do medicamento; verificar possíveis variações nos perfis terapêuticos no curso do tempo; detectar doses excessivas, inadequadas, insuficientes; detectar o uso indiscriminado, posologias e tempo de tratamentos inadequados; avaliar os efeitos de medidas informativas, educativas e reguladoras; e estimar a necessidade de medicamentos, identificando-os em uma sociedade. (OMS, 2003a; OMS, 2004).

Os primeiros EUM foram realizados na década de 1980 por Simões e Farache Filho (1988) e Haak (1989), os quais descreveram o impacto da difusão das especialidades farmacêuticas e o perfil da população que as utilizavam. (MELO, 2006).

Os dados obtidos por meio dos EUM podem contribuir para gerar informações e conhecimentos úteis para a realização de intervenções adequadas nos sistemas de saúde e na gestão da assistência farmacêutica. Estes dados fornecem subsídios para a tomada de decisões e auxiliam no desenvolvimento de políticas públicas de saúde que visam o acesso ao medicamento e o seu uso racional. Além disso, podem atuar como um indicador indireto dos serviços de saúde, apontando a necessidade de esclarecimento do uso adequado à população, a educação continuada dos profissionais de saúde, a identificação de uma população em risco de consumo de medicamentos inadequados, a venda e compra de medicamentos desnecessários, entre outros. (ROZENFELD, et al., 2004; PELICIONI, 2005).

Muitos são os estudos que podem ser realizados baseados nos EUM, dentre eles pode-se citar: estudos de seleção de medicamentos; estudos de oferta de medicamentos; estudos de prescrição e utilização de medicamentos (qualitativos ou quantitativos); estudos sobre os hábitos de prescrição médica; estudos de qualidade de medicamentos; estudos de descrição do perfil de consumo de medicamentos; estudos de automedicação; estudos de revisão de uso de medicamentos; estudos para avaliar o impacto de intervenções específicas; estudo do impacto de intervenções educativas sobre o uso de medicamentos; entre outros. (PELICIONI, 2005).

### **2.3.3 Farmacoeconomia**

A Farmacoeconomia, por sua vez, é a união da economia com a saúde, ocupando-se com o impacto econômico e os benefícios produzidos pelas

tecnologias em saúde à saúde da população. É a aplicação da teoria econômica à farmacoterapia ou avaliação econômica do medicamento. Permite identificar, medir e comparar os custos e as consequências de produtos e serviços farmacêuticos, além de descrever e analisar os custos de uma terapia para os sistemas de assistência farmacêutica e para a sociedade. (RASCATI, 2010).

A farmacoeconomia permite otimizar os gastos financeiros sem prejuízo ao tratamento do paciente, por meio da minimização de custo, da análise do custo-benefício, do custo-utilidade e custo-efetividade. (ALVES, et al., 2011)

Em resumo, esses estudos que compõem a farmacoepidemiologia visam principalmente contribuir para a prescrição e o uso racional de medicamentos, a fim de melhorar a qualidade do cuidado à saúde do usuário e também reduzir possíveis gastos desnecessários com medicamentos e/ou com outros procedimentos e tratamentos de saúde, associando a racionalização de despesas e eficiência clínica.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo observacional do tipo retrospectivo e transversal, com caráter descritivo e analítico, que visa caracterizar e analisar o uso de misoprostol 25 µg e 200 µg em gestantes atendidas em um hospital e maternidade do Paraná, no período de julho de 2015 a junho de 2017 (24 meses). Foram consideradas as diferentes finalidades do uso do misoprostol, que são: indução do parto com feto vivo, manejo do aborto retido, incompleto e legal, preparo do colo uterino prévio a AMIU ou curetagem e tratamento da hemorragia pós-parto. Estes dados foram obtidos por meio das prescrições médicas e formulário específico do dispensário da instituição (ANEXO 1).

#### **3.2 LOCAL DO ESTUDO**

O trabalho foi desenvolvido em um hospital e maternidade localizado em um município do estado do Paraná. Atualmente, ocorrem cerca de 3.000 partos ao ano na referida unidade hospitalar, a qual é integrante da rede do SUS e abriga um centro obstétrico de referência para gestação de alto risco para a cidade e região metropolitana.

Trata-se de um hospital que realiza ações de cuidado individual, tanto às gestantes em situação de risco quanto à saúde da criança e recém-nascido. Tem capacidade operacional total de 204 leitos (divididos em pronto socorro, unidades de terapia intensiva - UTIs adulta e neonatal, maternidade, pediatria, ortopedia e clínica médica). No ano de 2014, atendeu mais de 72.600 pacientes, sendo destes 18.658 atendimentos somente na maternidade. Já, em 2015, este valor aumentou para aproximadamente 22.000 atendimentos.

Essa unidade hospitalar é responsável pelo atendimento da população da cidade, que conta com uma média estimada de 300.000 habitantes, além de atendimento aos pacientes da região metropolitana.

### 3.3 DESFECHOS DO ESTUDO

O desfecho dependente estudado foi o padrão de utilização do medicamento misoprostol no hospital e maternidade em questão. O uso deste medicamento foi autorizado pela Vigilância Sanitária local em junho de 2015. O seu uso efetivo foi iniciado no mês seguinte e mantém-se até os dias atuais. Além disso, também foi analisada a taxa de sucesso (efetividade) com o uso do medicamento misoprostol para cada uma das indicações:

- Indução do parto com o feto vivo: foi considerado sucesso o caso em que após a utilização do medicamento para indução parto ocorreu o desfecho do parto vaginal, e insucesso quando ocorreu o parto cesárea;

- Manejo do aborto: neste caso a taxa de sucesso foi medida quando da ocorrência do esvaziamento uterino após um aborto retido, incompleto, legal ou terapêutico, sem a necessidade de outros métodos complementares para esse fim. No uso de misoprostol para amolecimento do colo uterino, não foram encontrados dados suficientes que permitissem analisar e afirmar o seu sucesso.

- Tratamento da hemorragia pós-parto: o sucesso nessa indicação foi confirmado quando, após o uso do misoprostol, a hemorragia cessou, sem necessidade de outros métodos complementares posteriores ou a ocorrência de complicações, como exemplo, a histerectomia. Para tratamento da HPP é importante lembrar que o misoprostol é indicado nos casos em que a hemorragia ocorreu devido a atonia uterina e, ainda, como terceira opção de uso, ou seja, quando o uso de ocitocina e metilergometrina (salvo em contraindicações) não foram eficazes e o controle da hemorragia ocorreu somente com um terceiro medicamento, o misoprostol.

### 3.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por todas as gestantes que fizeram uso do medicamento misoprostol, para qualquer indicação, no período citado.

### 3.5 COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados foram utilizados:

➤ Formulário de solicitação de misoprostol (ANEXO 1). Corresponde a um formulário próprio, elaborado, padronizado e aprovado no hospital em questão, o qual foi preenchido e carimbado pelo profissional médico responsável para a liberação, pela farmácia do hospital, do medicamento misoprostol. Neste formulário, as informações analisadas foram: idade materna (variável contínua, em anos completos), idade gestacional (variável contínua, calculada a partir da ultrassonografia, em semanas completas), justificativa de uso do medicamento (por meio da Classificação Internacional de Doenças - CID 10) e a posologia;

➤ Prescrições médicas para as gestantes que fizeram uso do misoprostol. Nessas prescrições as variáveis coletadas foram: posologia, tempo de tratamento (doses utilizadas) e uso de outros medicamentos uterotônicos (metilergometrina e/ou ocitocina);

➤ Sistema informatizado utilizado no hospital, do qual foram coletados os dados sociodemográficos cadastrais das pacientes: cor/raça (branca, amarela, parda, indígena ou preta), escolaridade (alfabetizada, não sabe ler/escrever, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto ou superior completo), estado civil (solteira, divorciada, viúva ou casada /união estável) e local de residência (rural ou urbano);

➤ Prontuário eletrônico, no qual foram coletados os dados sobre: tipo de parto realizado (cesariana ou vaginal), justificativa para realização de cesárea, sucesso com o uso do medicamento (sim ou não), gestações anteriores (antecedente de cesariana – sim ou não, antecedente de partos normais – sim ou não e antecedente de abortos – sim ou não), paridade (primípara ou múltipara – número de gestações), complicações no parto ou pós-parto, condições existentes durante a gestação (comorbidades e condições maternas e fetais), número de consultas de pré-natal e outros métodos auxiliares utilizados para a realização do parto. Dados do conceito também foram coletados para análise: Apgar no 1º minuto e no 5º minuto de vida (de zero a dez) e peso ao nascer (<2500 – baixo peso; 2500 a 3999g – peso ideal; ≥4000 - macrossômico). (OMS, 1961; BOULET, et al., 2003; TOURINHO, et al, 2013);

➤ Livro de registro do centro obstétrico do hospital: foram coletados dados referentes ao número de partos vaginais e cesáreas realizados diariamente no hospital, desde janeiro de 2014 a junho de 2017.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel® 2003. Após digitação e conferência dos dados, os mesmos foram submetidos à análise estatística descritiva, com o cálculo de frequências absolutas e relativas, média e desvio-padrão, medianas, proporções e prevalência, auxiliada pelo programa Epi-info 6.04®. Foram analisadas algumas variáveis selecionadas no estudo para verificação da existência de associação através dos testes não paramétricos: Qui quadrado, Exato de Fisher, Mann Whitney, Kruskal Wallis e o Coeficiente de Spearman. Justifica-se a utilização dos testes não paramétricos pela falta de normalidade das variáveis do estudo, comprovada pelo teste de Shapiro Wilk. Foram consideradas estatisticamente significativas as relações entre variáveis em que o p-valor foi menor que 5% ( $p \leq 0,05$ ). Para a produção dos gráficos, foi utilizado o software Graphpad prism 6®.

### 3.7 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde, de acordo com o parecer de número 017569/2017 (CAAE: 65363617.2.0000.0102). Esse estudo não possui conflito de interesses e segue os preceitos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. Como não houve interação humana em campo de pesquisa, não se julgou necessário o Termo de Consentimento Livre Esclarecido e ressalta-se que, em hipótese alguma, foram divulgados os nomes das pessoas envolvidas na pesquisa.

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Conforme opções de escrita de dissertação aprovadas pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, optou-se neste estudo por apresentar as seções de Resultados e Discussão na forma de artigos, conforme expostos na sequência.



## 4.1 ARTIGO 1 – Submetido à revista Cadernos Saúde Coletiva

**MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO PARTO: ABORDAGEM FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E AVALIAÇÃO DO IMPACTO NA REDUÇÃO DE CESÁREAS****MISOPROSTOL FOR LABOR INDUCTION: PHARMACOEPIDEMOLOGICAL APPROACH AND EVALUATION OF THE IMPACT ON CESAREANS DELIVERY REDUCTION****RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o uso do misoprostol para a indução do trabalho de parto em gestantes de um hospital do Paraná, e o impacto sobre a redução da prevalência de cesáreas com a inserção deste medicamento no estabelecimento.

**Métodos:** Estudo observacional transversal, com abordagem descritiva e analítica por meio de dados clínicos e epidemiológicos de todas as gestantes atendidas no hospital maternidade entre julho de 2015 e junho de 2017.

**Resultados:** Foram identificadas 362 prescrições destinadas a gestantes majoritariamente adultas jovens, casadas, brancas, com ensino fundamental incompleto, residentes da área urbana, primíparas, com 41 semanas gestacionais. Estas foram tratadas predominantemente com um único comprimido de misoprostol, para a indicação de gestação prolongada. O parto vaginal foi obtido somente em 48,62% dos casos, sobretudo em não primíparas ( $p=0,004$ ). Nas gestantes com maior paridade a quantidade necessária de comprimidos para atingir o desfecho foi menor ( $p=0,021$ ).

**Conclusão:** Houve um discreto aumento no número de partos por cesárea no hospital, indicando que a efetividade do misoprostol não correspondeu à esperada, possivelmente por falhas na execução do protocolo.

**Palavras-chaves:** Misoprostol, indução do parto, parto vaginal, parto cesárea, farmacoepidemiologia.

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the use of misoprostol for the induction of labor in pregnant women attended at a hospital in Paraná, and the reduction or not of the prevalence of cesarean sections with the insertion of this medication in the establishment.

**Methods:** Cross - sectional observational study with a descriptive and analytical approach using clinical and epidemiological data of all pregnant women attended at the maternity hospital between July 2015 and June 2017.

**Results:** A total of 362 prescriptions were identified, with the majority of pregnant women being young, married, white, with incomplete primary education, urban residents, primiparous, with 41 gestational weeks. These women were treated

predominantly with a single misoprostol tablet for the main indication of prolonged gestation. Vaginal delivery was obtained only in 48,62% of the cases, especially in multiparous women ( $p = 0.004$ ). In the pregnant women with the highest parity, the number of tablets necessary to reach the outcome was lower ( $p = 0.021$ ).

**Conclusion:** There was a slight increase in the number of cesarean deliveries in the hospital, indicating that the effectiveness of misoprostol did not correspond to the expected level, possibly due to failures in protocol execution.

**Keywords:** Misoprostol, labor induction, vaginal delivery, cesarean section, pharmacoepidemiology.

## INTRODUÇÃO

O aumento significativo do número de cesáreas nos últimos anos tem estimulado maior interesse no uso de métodos efetivos e mais seguros para a indução do parto na gestante<sup>1</sup>.

A indução do parto é recomendada com objetivo de reduzir a mortalidade perinatal e materna nos casos em que a gravidez possa representar algum risco à saúde fetal ou materna, sendo este risco sobreposto ao da interrupção da gestação, promovendo assim, um parto vaginal. A decisão de induzir exige uma complexa avaliação, envolvendo o histórico clínico da gestante e a saúde do feto, assim como a avaliação da matriz uterina. Em países desenvolvidos, 25% das gestantes têm seu parto induzido. Nos países em desenvolvimento, este número é menor, porém crescente<sup>2</sup>.

Os métodos farmacológicos são os mais utilizados para a indução do trabalho de parto. A indução pode ocorrer pelo uso de ocitocina ou de prostaglandinas, tendo como exemplo sintético destas últimas, o misoprostol<sup>3,4</sup>.

O misoprostol é um derivado da prostaglandina E1, desenvolvido por meio de síntese em 1973, com objetivo de tratar úlceras pépticas e duodenais<sup>5</sup>. Em 1991, quando teve seu uso descrito pela primeira vez para indução do parto com o feto vivo, a sua utilização para essa finalidade se popularizou, principalmente devido a sua termoestabilidade, facilidade de conservação, menor risco de efeitos colaterais e menor custo quando comparado às demais prostaglandinas<sup>5-7</sup>.

Atualmente, no Brasil, o misoprostol é um medicamento sujeito a controle especial de uso restrito a clínicas e hospitais autorizados pela vigilância sanitária. Seu uso é destinado para fins obstétricos com prescrição e acompanhamento

médico, em local e instalações adequadas, garantindo sua segurança, efetividade e uso racional<sup>8</sup>.

No ano de 2000, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) recomendou o uso do misoprostol vaginal 25 µg para a indução do parto, contribuindo com a sua aplicação na prática mundial obstétrica<sup>9</sup>. Em 2009, foi incluído na lista de medicamentos essenciais pela Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>10</sup>, e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde (MS) no Brasil em 2010<sup>11</sup>.

Nesse sentido, o uso do misoprostol nos centros obstétricos para indução do trabalho de parto em gestações a termo com feto vivo, visa reduzir o número de cesáreas<sup>12</sup>. Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar se houve alteração na prevalência de cesáreas após a inserção do misoprostol em uma maternidade do estado do Paraná.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional do tipo transversal, com caráter descritivo e analítico, que visa caracterizar e avaliar uso do medicamento misoprostol para a indução do trabalho de parto em gestantes atendidas em um hospital e maternidade do estado do Paraná, e o possível impacto na redução de cesáreas.

O período considerado foi de julho de 2015 a junho de 2017, ou seja, os 24 meses que sucederam a autorização do uso do medicamento no estabelecimento. O hospital em estudo é integrante da rede do Sistema Único de Saúde e abriga um centro obstétrico de referência para gestação de alto risco, atendendo cerca de 3.000 partos ao ano.

Na análise da taxa de sucesso (efetividade) do uso do misoprostol para a indução do parto, foi considerado sucesso quando o desfecho foi o parto vaginal, e insucesso quando resultou em parto cesárea.

Os dados foram coletados de:

- Formulário interno de solicitação de misoprostol: idade materna, idade gestacional (calculada a partir da ultrassonografia), justificativa de uso do medicamento (por meio da Classificação Internacional de Doenças - CID 10) e posologia;

- Prescrições médicas: tempo de tratamento e uso de ocitocina;
- Dados sociodemográficos: por meio do sistema informatizado utilizado no hospital: cor/raça, escolaridade, estado civil e local de residência;
- Prontuário eletrônico: tipo de parto realizado, justificativa para realização de cesárea, sucesso com o uso do medicamento, gestações anteriores (antecedente de cesariana, partos normais e abortos), paridade, complicações no parto ou pós-parto, comorbidades maternas e outros métodos auxiliares utilizados;
- Livro de registro do centro obstétrico do hospital: número de partos vaginais e cesáreas realizados desde janeiro de 2014 a junho de 2017.

O banco de dados foi armazenado no Microsoft Excel 2003<sup>®</sup> e submetido à análise estatística descritiva com o programa Epi-info 6.04<sup>®</sup>. Foram analisadas as variáveis selecionadas para verificação da existência de associação por meio dos testes não paramétricos: Qui quadrado, Exato de Fisher, Mann Whitney, Kruskal Wallis e o Coeficiente de Spearman. A ausência de distribuição normal das variáveis do estudo foi comprovada pelo teste de Shapiro Wilk. Foram consideradas estatisticamente significativas as relações entre variáveis em que o p-valor foi menor que 5% ( $p \leq 0,05$ ). Para a produção dos gráficos, foi utilizado o software Graphpad prism 6<sup>®</sup>.

Este estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde, sob parecer de número 017569/2017. Não possui conflito de interesses e segue os preceitos da Resolução n° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## RESULTADOS

No período considerado, o misoprostol foi administrado a um total de 717 gestantes no hospital maternidade. Destas, 362 receberam o medicamento para fins de indução do trabalho de parto (50,49%), 283 para interrupção da gravidez com óbito fetal e para aborto legal (39,47%) e 72 para tratamento da hemorragia pós-parto (10,04%). Dados adicionais sobre o uso mensal do misoprostol nas gestantes atendidas entre julho de 2015 e junho de 2017 na maternidade em estudo, estão descritos no APÊNDICE 1, Tabela 1.

As características sociodemográficas das gestantes que utilizaram o medicamento para a indução do parto no período estudado (Tabela 1) e a variáveis

clínicas e farmacológicas dessas gestantes (Tabela 2) encontram-se expostas a seguir.

TABELA 1 - VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária (anos)</b>		
< 20	91	25,14
20 – 34	232	64,09
> 34	39	10,77
<b>Estado civil</b>		
Solteira	109	30,11
Casada/união estável	224	61,88
Viúva	2	0,55
Divorciada	4	1,10
NI	23	6,35
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeta	9	2,48
Alfabetizada	17	4,69
Fundamental Incompleto	58	16,02
Fundamental Completo	27	7,46
Médio Incompleto	41	11,32
Médio Completo	57	15,75
Superior Incompleto	7	1,93
Superior Completo	5	1,38
NI	141	38,95
<b>Raça/Cor</b>		
Branca	212	58,56
Parda	135	37,29
Preta	9	2,49
NI	6	1,66
<b>Local de Residência</b>		
Rural	79	21,82
Urbana	283	78,18

\* NI: Não informado

TABELA 2 - VARIÁVEIS CLÍNICAS E FARMACOLÓGICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO

<b>(Continua)</b>		
<b>Variáveis Clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Idade Gestacional (semanas)</b>		
<37	15	4,14
37 e 38	70	19,33
39 e 40	125	34,53
41	148	40,88

(continuação)		
<b>Variáveis Clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
>42	4	1,10
<b>Paridade</b>		
0	220	60,77
1	79	21,82
2	35	9,67
3	16	4,42
4	9	2,49
6	2	0,55
8	1	0,26
<b>Antecedentes de aborto</b>		
Sim	46	12,71
Não	316	87,29
<b>Antecedentes de cesáreas</b>		
Sim	5	1,38
Não	357	98,62
<b>Quantidade de Comprimidos 25 µg</b>		
1	224	61,88
2	104	28,73
3	26	7,18
4	8	2,21
<b>Uso de ocitocina complementar</b>	36	9,94

A maioria das mulheres, 61,88% (n=224) utilizou somente um comprimido de 25 µg. Das 224 pacientes que utilizaram 1 comprimido para indução, 112 delas culminaram em parto vaginal, correspondendo a 30,94% do total (362). Destas, 3,86% utilizaram também a ocitocina como método auxiliar. No estudo, a quantidade máxima administrada foi de 4 comprimidos de 25 µg (1 comprimido a cada 6 horas), administrados a 2,21% das gestantes.

Constaram 26 diferentes CIDs nas prescrições do misoprostol. O maior volume de prescrições foi para o CID O48 – “Gravidez prolongada” (35,64%, n=129), seguido do O42 – “Ruptura prematura de membranas” (19,61%, n=71), O800 – “Parto espontâneo cefálico” (17,73%, n=64) e O13 “hipertensão gestacional” (6,09%, n=22), conforme apresentado no APÊNDICE 2, Tabela 1.

As variáveis relacionadas ao parto estão apresentadas na Tabela 3, na qual verificou que mais da metade das gestantes evoluiu para o parto cesárea (51,38%), mesmo após o uso do medicamento.

TABELA 3 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PARTO DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de parto</b>		
Cesáreo	186	51,38
Vaginal	176	48,62
<b>Métodos auxiliares do parto</b>		
Krause	2	0,55
Vácuo-extrator	5	1,38
Fórceps	6	1,66
<b>Complicações pós-parto</b>		
Histerectomia	2	0,55
Fratura da Clavícula do recém-nascido	2	0,55
Sangramento moderado	3	0,83
Retenção placentária	4	1,10
Hemorragia	8	2,20

Falha da indução (48,38%, n=90) seguida das distócias de progressão - falta de dilatação, distócias cervicais e colo desfavorável (13,97%, n=22); bradicardia fetal e desproporção cefalopélvica (cada uma com 6,98%, n=13) e 23,69% de outras condições, foram justificativas para a realização do parto cesariano, mesmo após o uso do misoprostol, totalizando 24 justificativas para a ocorrência das 186 cesáreas (APÊNDICE 2, Tabela 2).

Com o propósito de analisar a taxa de sucesso com o uso do misoprostol para indução do trabalho de parto e o desfecho parto vaginal foi possível observar que não houve relação estatisticamente significativa com a idade da paciente ( $p=0,067$ ), raça/cor da paciente ( $p=0,66$ ), idade gestacional ( $p=0,32$ ), antecedentes de aborto ( $p=0,83$ ), ocorrência de partos vaginais prévios ( $p=0,56$ ), quantidade de comprimidos administrados (1 a 4 comprimidos) ( $p=0,11$ ) e o uso de misoprostol com ocitocina para indução ( $p=1$ ). Porém, foi significativa a comparação entre o número de gestações prévias e o sucesso da indução após tratamento com misoprostol ( $p=0,0037$ ), indicando que quanto maior o número de gestações prévias (sejam elas, parto vaginal, cesárea ou aborto), maior a chance de sucesso. Este fato foi encontrado também com a quantidade de comprimidos administrados, indicando que quanto maior a paridade, menor o número de comprimidos utilizados ( $p=0,021$ ) para atingir o desfecho do parto vaginal.

Ao analisar as morbidades no decorrer da gestação até o nascimento dos filhos, foram identificadas 46 diferentes condições, numa frequência de 431 queixas

relatadas, conforme apresentado no APÊNDICE 2, Tabela 3. Neste valor considera-se que uma mesma gestante pode apresentar duas ou mais comorbidades durante todo o período gestacional. Dessas morbidades, a maior parte (14,62%) se refere à hipertensão gestacional, e 14,39% a doenças do trato urinário. Quase 6% das gestantes permaneceram tabagistas durante a gestação, 4% foram diagnosticadas com sífilis e 1% não realizou as consultas do pré-natal. A presença de morbidades nas gestantes não teve impacto significativo na taxa de sucesso após o uso do medicamento ( $p=0,24$ ).

Resultados adicionais obtidos do uso do misoprostol para indução do trabalho do parto estão descritos no APÊNDICE 2, Tabelas 4, 5 e Figura 1.

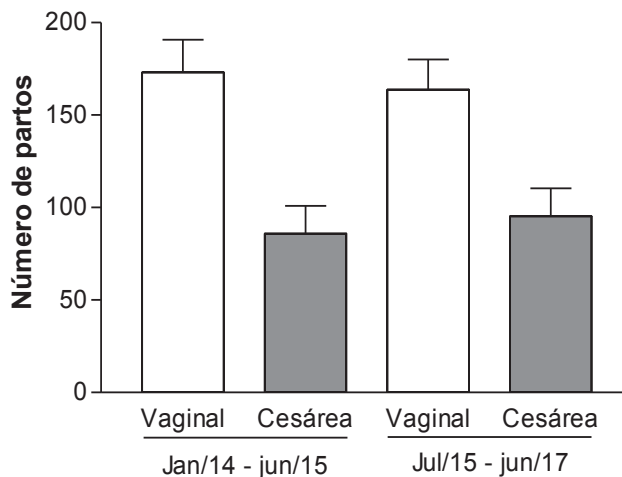
A fim de verificar o impacto da implantação do misoprostol na indução do parto vaginal e consequente redução do número de cesáreas, foram coletados dados de um ano e meio antes da introdução do misoprostol no hospital maternidade (ou seja, de janeiro de 2014 a junho de 2015), conforme demonstrado na Figura 1 e detalhado na Tabela 4. Resultados adicionais estão descritos no APÊNDICE 3, Tabela 1 e Figura 1.

TABELA 4 - ANÁLISE DO IMPACTO NA REDUÇÃO DO NÚMERO DE CESÁREAS APÓS A AUTORIZAÇÃO DO USO DO MISOPROSTOL NO HOSPITAL

	Médias $\pm$ Desvio padrão		t	p
	jan/14 - jun/15	jul/15 - jun/17		
Parto vaginal	173,06 $\pm$ 17,69	163,71 $\pm$ 16,39	1,77	0,085
Parto Cesárea	85,94 $\pm$ 14,98	95,25 $\pm$ 15,19	-1,98	0,055
Proporção Cesárea	0,33 $\pm$ 0,05	0,37 $\pm$ 0,04	-2,79	0,008



FIGURA 1 - NÚMERO DE PARTOS VAGINAIS E CESÁREOS NO PERÍODO DE JANEIRO DE 2014 A JUNHO DE 2015 (PRÉVIO À INTRODUÇÃO DO MISOPROSTOL NO HOSPITAL) E ENTRE JULHO DE 2015 A JUNHO DE 2017 (APÓS A INTRODUÇÃO DO MISOPROSTOL)



Verifica-se que houve um discreto aumento no número de partos por cesárea e redução do número de partos vaginais. Entretanto, estas modificações para cada tipo de parto ao longo do período compreendido, não foram estatisticamente significativas. Contudo, analisando a proporção de cesáreas em relação ao total de partos, observou-se um aumento significativo ao comparar os dois períodos ( $p=0,008$ ).

## DISCUSSÃO

A indução do trabalho de parto tem aumentado consideravelmente nos últimos anos em todo o mundo, principalmente com a descoberta de novos métodos de indução<sup>13</sup>.

A gestação prolongada foi a principal justificativa, neste estudo, para que houvesse a administração do misoprostol. Ao analisar a idade gestacional em que o medicamento foi mais utilizado, 40,88% das pacientes estavam com 41 semanas de gestação, e apenas 1,10% das gestantes utilizaram o medicamento quando estavam com 42 semanas ou mais de gestação, indicando uma disparidade entre justificativa prescrita (gestação prolongada) e realidade gestacional (42 semanas completas ou mais).

Conforme descrito pela ACOG (2009)<sup>14</sup>, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2001)<sup>15</sup> e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo, 2010)<sup>13</sup>, a principal indicação para a indução do parto com o feto vivo é a gestação prolongada, com objetivo de redução das mortes e complicações perinatais e maternas. Porém, estudos sugerem que a indução do trabalho de parto a partir de 41 semanas já está relacionada com diminuição do líquido amniótico tinto de mecônio e mortalidade perinatal, sem aumentar as chances de cesárea<sup>1,14-16</sup>.

A Febrasgo e a RCOG, por sua vez, incentivam a indução do parto em mulheres com gravidez não complicada entre 41 e 42 semanas de gestação, para evitar que ocorra a gravidez prolongada<sup>13,15</sup>. Entretanto, deve-se levar em consideração que a indução do parto em gestações de 40 ou 41 semanas pode estar associada ao maior risco de prematuridade, com efeitos deletérios e morbidades ao feto, uma vez que a idade gestacional pode não estar confirmada corretamente por ultrassonografia<sup>1,16</sup>.

Dentre todas as justificativas para indução do trabalho de parto, somente a gestação prolongada e ruptura prematura das membranas ovulares possuem alta qualidade de evidência e forte grau de recomendação para a indução do parto<sup>17,18</sup>.

No presente estudo, 1,38% das gestantes receberam misoprostol mesmo com antecedentes de cesariana, fato contraindicado pelas sociedades científicas (MS<sup>11,12,19</sup>, OMS<sup>2</sup>, ACOG<sup>14</sup>) devido ao aumento de chance de ruptura da cicatriz uterina e consequente possibilidade de hemorragia obstétrica, histerectomia e mortalidade materna e fetal. Entretanto, algumas revisões sistemáticas sobre a indução do trabalho de parto em mulheres com cesárea prévia concluíram que os resultados obtidos de alguns ensaios clínicos randomizados analisados não foram suficientes para fundamentar de maneira irrefutável essa decisão clínica<sup>20,21</sup>.

A posologia recomendada para a indução do trabalho de parto, segundo a ACOG (2009), a OMS (2011) e o MS (2012), é de um comprimido de 25 µg de misoprostol pela via vaginal, em intervalos de 6 horas, por até 48 horas<sup>13,14,19,22</sup>. Caso o efeito desejado não ocorra, a dose pode ser aumentada após 24 horas de indução, para 50 µg a cada 6 horas, até o máximo de 4 administrações<sup>13</sup>. Intervalos menores que 6 horas ocasionam efeitos aditivos e podem provocar hiperestimulação uterina, taquissístolia e sofrimento fetal<sup>22</sup>.

Menos da metade das gestantes que induziram o parto atingiram o objetivo final do parto vaginal (48,62%) e 3% necessitaram do uso do vácuo-extrator ou do fórceps simpson para finalizar o parto. A baixa efetividade do uso do misoprostol foi justificada principalmente devido à falha da indução. Porém, 61,88% de todas as gestantes fizeram uso de somente um comprimido de 25 µg, 9,94% delas utilizaram a ocitocina como medicamento auxiliar para indução e menos de 1% utilizou o método de krause. Segundo a Febrasgo (2010), em torno de 4 a 10% das pacientes podem ter falha da indução pelo misoprostol, o qual poderia ser utilizado por até 48h<sup>13</sup>. Se ainda assim não ocorrer o desfecho, considera-se falha da indução com o método (misoprostol), e deve ser iniciado o uso de ocitocina para dar continuidade à indução do trabalho de parto<sup>13</sup>. Somente após 12h de indução com ocitocina e sem nenhuma ocorrência de complicação materna ou fetal, seria considerada falha de indução com necessidade de indicação de cesariana<sup>13</sup>. Conforme descrito no documento “prevenção da primeira cesariana”, raramente a falha da indução deveria ser justificativa para uma cesariana<sup>23,24</sup>.

McMaster (2014) cita que a taxa de parto vaginal com uma única dose de misoprostol 25 µg corresponde a aproximadamente 23%; com a necessidade de utilização de ocitocina, 39,4%<sup>25</sup>. No presente estudo foi encontrado que das gestantes que utilizaram apenas um comprimido de misoprostol 25 µg, 50% delas evoluíram para o parto vaginal, e destas, somente 12,5% utilizaram a ocitocina como método auxiliar. PonMalar e colaboradores (2017), por sua vez, compararam a administração do misoprostol 25 µg em uma única dose com o placebo para a indução do parto em 126 gestantes, e obtiveram uma maior taxa de parto vaginal, estatisticamente significativa e mais rápida em comparação com aquelas que utilizaram o placebo ( $p = 0,029$ ), além de um decréscimo significativo no número de cesáreas nas mulheres tratadas com misoprostol ( $p = 0,027$ )<sup>26</sup>. No atual estudo, das 224 gestantes que fizeram uso de apenas um comprimido de 25 µg de misoprostol para a indução, quase metade atingiu o desfecho do parto vaginal, e as demais tiveram como justificativa a falha da indução. Dessa forma, a alta taxa de falha da indução relatada pelos prescritores não se justifica como real falha de indução, uma vez que não foram encontrados dados no prontuário de maiores complicações maternas ou fetais que justificassem a realização do parto cesáreo.

Na literatura são enumerados vários motivos para a indicação do procedimento de cesárea. Dentre eles, a Febrasgo cita como absolutos:

desproporção cefalopélvica, comprometimento anatômico do canal de parto, patologia anexial e sofrimento fetal agudo. Dentre as justificativas encontradas neste estudo, houve um grande número de distócias maternas (falha de indução, distócia de progressão, colo desfavorável, distócia cervical e exaustão materna), que não correspondem a recomendações absolutas para a realização do parto cesárea<sup>27</sup>. As demais justificativas apresentadas (APÊNDICE 2, Tabela 2), conforme descrito pela Febrasgo (2002) possuem recomendação de cesariana<sup>27</sup>.

Quanto às condições clínicas observadas durante a gestação, no presente estudo, nenhuma delas, por si só, estava relacionada à ação do medicamento misoprostol (contraindicações), e/ou à falha de indução e indicação de cesariana.<sup>16</sup> A hipertensão arterial e pré-eclâmpsia são indicações bastante comuns no Brasil para a realização de cesárea, porém sem respaldo científico, sendo este tipo de parto indicado somente se houver comprometimento fetal ou materno<sup>28</sup>.

Atualmente, a banalização da cesariana tem levado a altas taxas desse procedimento, sem maiores impactos de redução da mortalidade materna e perinatal, onerando o sistema de saúde<sup>13</sup>. Em 1985, a OMS preconizou uma taxa aceitável de procedimentos cesarianos de 15% do total de partos realizados, para cada país<sup>29</sup>. Entretanto, os valores de cesárea no Brasil permanecem, desde 2010, na faixa de 55%, apresentando a região sul do país uma taxa ainda mais elevada, de 60,5%. Aproximadamente metade desta porcentagem de procedimentos cesáreos do país é realizada pela rede pública de saúde<sup>30,31</sup>.

A partir disso, o MS, a Febrasgo e o Conselho Federal de Medicina têm incentivado a realização do parto vaginal a fim de reduzir o número de cesáreas no Brasil, e, dentre as estratégias, encontra-se a indução do parto com a utilização do misoprostol<sup>13</sup>. Uma revisão sistemática estabeleceu que o misoprostol é mais efetivo do que o placebo na indução do parto com o feto vivo, resultando em números menores de cesáreas quando comparado ao uso de outros uterotônicos (ocitocina e dinoprostone) e ao placebo<sup>32</sup>. Dados semelhantes foram encontrados em outros estudos<sup>3,33</sup>.

A prevalência mundial de induções do parto é aproximadamente 20%, porém essa taxa continua aumentando, pois tem sido cada vez mais empregada na obstetrícia, principalmente devido à disponibilidade de agentes farmacológicos para o amadurecimento cervical, com maior praticidade de uso (como o misoprostol e dinoprostone)<sup>34,35</sup>. Assim, além do aumento de cesarianas, o aumento nas induções

também tem gerado uma preocupação obstétrica, e vários são os estudos com conclusões divergentes até o momento, indicando que, ao invés de reduzir os partos por cesarianas, a indução pode até aumentá-los<sup>36</sup>.

Neste sentido, pesquisas têm demonstrado que a indução do parto pode não influenciar ou até aumentar as taxas de cesáreas. Quando comparado o parto espontâneo com o induzido, são encontradas taxas maiores de cesáreas quando ocorre a indução<sup>37-39</sup>. Uma revisão da Cochrane (2006) concluiu que não houve diferença das taxas de cesariana entre o grupo em que o parto foi induzido após 41 semanas e aquele que esperou o trabalho de parto natural<sup>40</sup>.

Roos e colaboradores (2010) e Gerli e colaboradores (2013), em seus estudos, citam que a taxa do parto por cesárea não é significativamente influenciada por qualquer indicação de indução de parto com prostaglandinas, com exceção da gravidez prolongada<sup>36,41</sup>. Um fator importante associado a um maior risco de cesariana, após a indução do trabalho de parto, é a idade materna avançada (> 35 anos), enquanto a alta paridade, o alto índice de Bishop e a alta duração do trabalho de parto apresentam menor risco de parto cesáreo<sup>36,41</sup>. Assim, com exceção da gravidez prolongada, nenhuma outra justificativa única de indução de parto representa um fator de risco significativo para a cesariana.

Na literatura científica, vários estudos publicados consideram diferentes fatores associados, como idades gestacionais, paridades, idades e comorbidades maternas, entre outros, que podem influenciar no desfecho da indução e seu impacto nas cesáreas<sup>36-41</sup>. O atual estudo aborda, de maneira geral, todas as gestantes atendidas no estabelecimento em questão, com as mais diversas condições clínicas apresentadas durante a gestação, podendo ocasionar fatores de confundimento.

Há, portanto, a necessidade de mais evidências que possam analisar a influência de todas as variáveis que impactam na realização de cesarianas em gestantes com prognóstico à indução do parto com misoprostol. Estas informações poderiam guiar de maneira mais efetiva os procedimentos, concentrando os esforços e os recursos nas gestantes com melhor previsão de resposta, além de minimizar sofrimento para a mãe e o concepto.

Outro ponto a ser considerado é a questão social e cultural do Brasil, baseado muitas vezes em um modelo de medicalização do parto com intervenções excessivas (modelo médico que tende à medicalização dos aspectos biológicos

femininos e da saúde reprodutiva), que por sua vez, reflete em um aumento cada vez maior na realização do parto cesariano. Os motivos para esse aumento são numerosos e complexos, porém muitas vezes a falta de informação por parte das gestantes que associam o parto vaginal à dor e demora, associado a comodidade médica por um parto mais rápido e programado e a cultura imediatista da sociedade brasileira, levam a um aumento do número de procedimentos cesarianos, independente da urgência obstétrica<sup>42</sup>.

## CONCLUSÃO

Neste estudo, a introdução do misoprostol para fins de indução do parto não reduziu o número de cesáreas no hospital maternidade, o qual apresentou-se aumentado.

Entretanto, é importante considerar que a oferta de realização do parto cesárea à gestante desencoraja as administrações sucessivas dos agentes de amadurecimento cervical, sobretudo quando a progressão do parto é lenta. O fato da maioria das gestantes terem recebido somente um comprimido de misoprostol, quando poderiam ter recebido até oito no período de 48 horas, revela uma possível falta de persistência da equipe de saúde. Essas supostas falhas de indução, como as relatadas, possivelmente conduziram às cesáreas. Provavelmente maior paciência no primeiro e segundo estágios do trabalho de parto resultariam em menores taxas de cesárea.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza, ASR, Amorim MMR, Costa AAR, Noronha Neto C, Feitosa FEL. O uso do misoprostol para indução do trabalho de parto. *Femina*. 2010; 38: 127-34.
2. OMS, Organização Mundial da Saúde. WHO recommendations for induction of labour. 2011. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf). Acesso em: 24 abr 2016.
3. Cunha AC. Indução do trabalho de parto com o feto vivo. *Femina*. 2010; 38:9.
4. Alfirevic, Z, Keeney, E., Dowswell, T. et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(65):1-58.

5. FLASOG, Federação Latinoamericana de Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia. Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología. 2nd edição. EUA: Ipas, Marzo, 2007.15, 2005. 1992;339:64.
6. Marguilies M, Perez GC, Voto LS. Misoprostol to induce labor. Lancet 1992; 339:64.
7. Blanchard K, Clark S, Winikoff B, Gaines G, Kabani G, Shannon C. Misoprostol for women's health: a review. Obstet Gynecol. 2002;99(2):316-32.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS nº 06, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Brasília: Anvisa; 1999.
9. ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion – Induction of labor with Misoprostol. Int J Gynecol Obstet, 69:77-8, 2000.
10. OMS, Organização Mundial da Saúde. WHO model list of essential medicines. 16th list. March, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2º edição. Brasília: 2010.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher. Brasília: 2001.
13. Febrasgo, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Orientação Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério. Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia: 2010.
14. ACOG, Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia. Practice Bulletin nº. 107. Induction of labor. Obstet Gynecol. 2009; 114:386-97.
15. RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG evidence-based clinical guideline No. 9. Induction of labour. London (UK): RCOG Press; 2001.
16. Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2012.
17. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). Cochrane Database Syst Rev. 2006;1:CD005302.



18. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King VJ. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG*. 2009;116(5):626-36.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Área Técnica de Saúde da Mulher. Protocolo Misoprostol. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
20. Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
21. Rath W, Tsikouras P. Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(11):1140-1147.
22. Prostokos/misoprostol: comprimido vaginal. Cleverson Luiz dos Santos Vigo. Pernambuco: Hebron, 2001. Bula de remédio.
23. Caughey AB. Induction of labour: does it increase the risk of cesarean delivery? *BJOG*. 2014;121(6):658–661.
24. Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, Mercer BM, Saade GR. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop. *Obstet Gynecol* 2012;120:1181–93.
25. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal misoprostol for the induction of labour. *BJOG*. 2015;122(4):468–476.
26. PonMalar J, Benjamin SJ, Abraham A, Rathore S, Jeyaseelan V. Randomized double-blind placebo controlled study of preinduction cervical priming with 25 µg of misoprostol in the outpatient setting to prevent formal induction of labour. *Arch Gynecol Obstet* (2017) 295:33–38.
27. Febrasgo, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de orientação: assistência ao parto e tocurgia. 2002;4:48-9.
28. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen PV. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30(3): S1-48.
29. MacDorman MF, Menacker F, Declercq E. Cesarean birth in the United States: epidemiology, trends, and outcomes. *Clin Perinatol*. 2008; 35: 293-307.
30. SINASC/SUS. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. DATASUS. Ministério da Saúde; 2010. Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 07 nov 2017.



31. SIH/SUS. Sistema de Internações Hospitalares. DATASUS. Ministério da Saúde; 2010. Disponível em :<<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 07 nov 2017.
32. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001338.
33. Macedo RM, Ávila I, Gonçalves MM. Estudo comparativo entre misoprostol e placebo para o amadurecimento cervical e indução do parto. Rev Bras Ginecol Obstet. 1998;20(8):457-62.
34. Goffinet F, Dreyfus M, Carbonne B, Magnin G, Cabrol D. Survey of the practice of cervical ripening and labour induction in France. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2003;32:638-46.
35. Lyndon-Rochelle MT, Cárdenas, V, Nelson JC, Holt VL, Gardella CMD, Easterling TR. Induction of labor in the absence of standard medical indications: incidence and correlates. Med Care 2007; 45:505-12.
36. Gerli S, Favilli A, Giordano C, Bini V, Di Renzo GCI. Single indications of induction of labor with prostaglandins and risk of cesarean delivery: A retrospective cohort study. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 39, No. 5: 926–931, May 2013.
37. Ehrenthal, DB, Jiang X, Strobio DM. Labor induction and the risk of a cesarean delivery among nulliparous women at term. Obstet Gynecol 2010; 116:35.
38. Johnson DP, Davis NR, Brown AJ. Risk of cesarean delivery after induction at term in nulliparous women with an unfavorable cervix. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1565-9.
39. Jonsson M, Cnattingius S, Wikstrom AK. Elective induction of labor and the risk of cesarean section in low-risk parous women: a cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2013; 92:198-203.
40. Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P., Heatley E. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4): CD004945.
41. Roos N. Maternal risk factors for post term pregnancy and caesarean delivery following labour induction. Acta Obstet Gynecol Scand 2010; 89: 1003–1010.
42. Leal, MC, Gama, SGN. Sumário Executivo Temático da Pesquisa Nascer no Brasil. In: Leal, MC (Org). Rio de Janeiro: Fiocruz, 2015. P. 2-7. 2014.

## 4.2 ARTIGO 2 – Submetido à revista Estudos Feministas

**MISOPROSTOL E O MANEJO DO ÓBITO FETAL: UMA ABORDAGEM  
FARMACOEPIDEMIOLÓGICA****MISOPROSTOL AND INTRAUTERINE FETAL DEATH: A  
PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL APPROACH****RESUMO**

Este artigo visa caracterizar as gestantes atendidas em uma maternidade do sul do Brasil, no período de julho de 2015 a junho de 2017, que fizeram uso do medicamento misoprostol para a interrupção hospitalar da gravidez em decorrência de feto morto e retido, aborto legal, tratamento do aborto incompleto, amolecimento do colo uterino prévio à aspiração manual intrauterina ou curetagem. O estudo teve abordagem observacional descritiva transversal, com coleta de dados clínicos e epidemiológicos das gestantes. Concluiu-se que o uso do misoprostol vaginal para o manejo do óbito fetal e aborto legal se mostra como uma alternativa segura e eficaz às mulheres, além de possuir um baixo custo, facilidade de administração, e proporcionar a possibilidade de um abortamento mais humanizado.

**Palavras-chave:** misoprostol, aborto, óbito fetal intrauterino, farmacoepidemiologia

**ABSTRACT**

This article aims to characterize the pregnant women attended at a maternity hospital in southern Brazil from July 2015 to June 2017, who used the drug misoprostol for hospital interruption of pregnancy due to intrauterine fetal death, legal abortion, incomplete abortion, cervical ripening prior to manual intrauterine aspiration or curettage. The study had a transversal descriptive observational approach, with clinical and epidemiological data collected from pregnant women. It was concluded that the use of vaginal misoprostol for the management of fetal death and legal abortion is a safe and effective alternative to women, besides having a low cost, ease of administration, and provide the possibility of a more humanized abortion.

**Keywords:** misoprostol, abortion, intrauterine fetal death, pharmacoepidemiology

## INTRODUÇÃO

O aborto no Brasil, é um tema muito desafiador, principalmente por envolver questões de cunho moral, legal, social e religioso, sendo, entretanto de extrema importância devido a sua magnitude na saúde pública e o grande número de morbimortalidades maternas associadas. Estudos sobre aborto e óbito fetal, permitem trazer informações para articular questões centrais e relevantes no campo da saúde reprodutiva, desde relações de gênero até processos de decisão na esfera reprodutiva, das condições e provisão de assistência e tratamentos adequados, e na garantia dos direitos sexuais reprodutivos. (Greice MENEZES, et al., 2009, p. S193-S204; Rosiane MATTAR, 2012, p.44-5).

A temática do aborto pode ser visualizada e estudada em diversas áreas, como na violência sexual, na avaliação dos serviços de saúde, no uso de medicamentos, na obtenção de dados estatísticos, na objeção de consciência, no estudo do aborto e da legislação, no processo decisório feminino, no estudo do aborto e dos profissionais de saúde, das práticas abortivas, do aborto e a mídia, do gênero e o aborto, do aborto no âmbito dos direitos humanos e dos direitos reprodutivos e sexuais, entre outros. Pelo olhar da saúde pública com foco em epidemiologia, o estudo do aborto pode ser baseado em estudos de farmacoepidemiologia, através da análise do uso de medicamentos para o aborto e o manejo do óbito fetal. Esses estudos auxiliam na criação de políticas públicas no que se refere à saúde reprodutiva das mulheres, caminhando principalmente em direção à um abortamento mais humanizado ao trazer evidências da avaliação do serviço assistencial de saúde, da disponibilidade e do uso de medicamentos, de protocolos e procedimentos assistenciais adotados, de práticas malsucedidas, entre outros. (Flávia RIBEIRO, 2011, p.35-52).

Sendo assim, pode-se definir como óbito fetal, a morte do conceito antes da sua expulsão ou extração do corpo materno (Malcolm CHISWICK, 1986, p.1236-8), a qual pode ocorrer em qualquer período da gravidez, independentemente de sua localização, incluindo, assim, ovo morto e retido, abortos e gestações extrauterinas, aborto retido (de primeiro ou segundo trimestre) e também o feto morto no terceiro trimestre (Anibal FAÚNDES - Editor, 2007, p. 48). Conforme dados do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), ocorrem aproximadamente seis casos de morte fetal a cada 1000 nascidos vivos (ACOG, 1993, p. 291-9).

O abortamento se encontra entre as principais causas de mortalidade materna e de internamento materno no mundo, indicando um grave problema de saúde pública (BRASIL, 2011, p. 62). O manejo do aborto e o aborto seguro, nas razões legalmente admitidas no Brasil, constituem um direito da mulher, que deve ser garantido pelos serviços de saúde (BRASIL, 2011, p. 62).

Estima-se que ocorram aproximadamente 35 abortos para cada 1000 mulheres entre 15 e 44 anos de idade (dados mundiais estimados entre os anos de 2010 a 2014). O número de abortos aumentou de 50 milhões, entre os anos de 1990 e 1994, para aproximadamente 56 milhões entre 2010 e 2014, na proporção do aumento da população mundial. As porcentagens reduziram nos países desenvolvidos, mas permaneceram praticamente inalteradas nos países em desenvolvimento (Gilda SEDGH, 2016, p.258-267).

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dentre a população de mulheres de 18 a 49 anos de idade no Brasil, aproximadamente 15,2% já tiveram um aborto espontâneo e 2,1% já tiveram um aborto provocado (IBGE, 2013). Quando relacionado o número de internamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) por abortamento espontâneo, por razões médicas ou outras gestações que terminam em aborto, entre junho de 2015 e junho de 2016, houve 400.169 internamentos, correspondendo a um total de 8,5% dos internamentos por complicação obstétrica (SIH/SUS, 2010).

Independentemente da causa do óbito fetal, aborto retido ou incompleto, é necessário realizar a completa expulsão do feto (quando não ocorre espontaneamente), de acordo com a idade gestacional (FAÚNDES - Editor, 2007, p. 106). Várias são as técnicas de interrupção da gestação, como o método cirúrgico (curetagem ou aspiração uterina), ou o método farmacológico (uso de medicamentos como metotrexato, mifepristone, ocitocina e o misoprostol). (BRASIL, 2011, 62 p.; OMS, 2013, p. 112). O abortamento medicamentoso precoce possui uma efetividade de aproximadamente 98%, indicando a não necessidade de intervenção cirúrgica (Kenneth LEVENO, 2005, p. 54-64)

A indução farmacológica para esvaziamento uterino com uso do misoprostol tornou-se uma importante alternativa ao método cirúrgico, principalmente devido a sua termoestabilidade, ao baixo custo e à conveniência de administração (BRASIL, 2010; Alex SOUZA, 2009, p. 679-84) O misoprostol é um análogo sintético da prostaglantina E1, inicialmente aprovado com o nome Cytotec®, na década de 1980,

para uso como protetor gástrico (SOUZA, 2009, p. 679-84). Dada a sua utilização popular como abortivo, teve seu acesso restrito em 1991, condicionando a sua venda em farmácias e drogarias somente com retenção de receita médica. Em 1998, por meio da sua inclusão na lista C1 da Portaria nº. 344/1998, de substâncias químico-farmacêuticas sujeitas a controle especial, o acesso ao misoprostol tornou-se restrito para uso obstétrico e somente em estabelecimentos hospitalares credenciados pela autoridade sanitária competente (SOUZA, 2009, p. 679-84; BRASIL, 1998).

O misoprostol, dentre outros, pode ser utilizado para que haja o esvaziamento uterino por óbito fetal, para a indução do aborto legal e para o amolecimento do colo uterino, auxiliando na realização dos procedimentos de curetagem ou aspiração manual intrauterina (AMIU) pós abortamento (BRASIL, 2012, p.11). As vantagens do uso do misoprostol em relação aos métodos mecânicos incluem: menor custo, ausência de riscos de perfuração uterina e sinéquias, além de dispensar o uso de anestésicos (OMS, 2013, p. 112).

Neste contexto, este estudo busca caracterizar o uso do medicamento misoprostol para a interrupção da gravidez com o feto morto ou retido, para o aborto legal, para o tratamento do aborto incompleto e o amolecimento do colo uterino prévio a AMIU ou curetagem, em gestantes atendidas em um hospital e maternidade de um município do estado do Paraná, Brasil.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal, realizado em um hospital e maternidade que integra a rede do Sistema Único de Saúde. A instituição abriga um centro obstétrico de referência para gestação de alto risco, onde ocorrem em média de 3.000 partos ao ano.

Esta unidade hospitalar é responsável pelo atendimento da população da cidade, estimada em 300.000 habitantes, além de atendimento aos pacientes de outras cidades da região metropolitana.

O desfecho estudado foi o perfil clínico e epidemiológico das mulheres que fizeram uso do misoprostol para o manejo do óbito fetal e aborto legal e a análise da taxa de sucesso (efetividade) do medicamento misoprostol. A taxa de sucesso foi considerada quando ocorreu o esvaziamento uterino após um óbito fetal ou aborto

legal (independente da necessidade de curetagem posterior ao uso). Para o amolecimento do colo uterino, a taxa de sucesso não foi avaliada, devido à falta de dados suficientes nos prontuários que permitissem uma análise completa.

O período compreendido no estudo se inicia em julho de 2015, quando a Vigilância Sanitária local, em cumprimento à legislação, autorizou a liberação e uso efetivo do misoprostol no hospital, estendendo-se por dois anos, até junho de 2017.

A população do estudo foi constituída por todas as gestantes que fizeram uso do medicamento misoprostol para interrupção da gravidez com feto morto e retido, aborto legal, tratamento do aborto incompleto ou amolecimento do colo uterino prévio a AMIU ou curetagem.

Para a coleta de dados foram utilizados os seguintes instrumentos:

a) Formulário de solicitação de misoprostol. Formulário próprio do hospital, elaborado, padronizado e aprovado pela instituição em questão, o qual foi preenchido e carimbado pelo profissional médico prescritor para que houvesse a liberação do medicamento misoprostol. Neste formulário, as informações analisadas foram: idade materna, idade gestacional, justificativa de uso do medicamento (por meio da Classificação Internacional de Doenças - CID 10) e a posologia. Para o uso do misoprostol para esvaziamento uterino, o formulário continha as posologias de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde (MS) (BRASIL, 2012) e pelo trimestre gestacional, sendo as opções de administração (desde que não houvesse contraindicações) descritas a seguir.

Para o primeiro trimestre de gestação, duas opções: 4 comprimidos de misoprostol 200 µg (800 µg), via vaginal, a cada 12 horas ou 2 comprimidos de misoprostol 200 µg (400 µg), via vaginal, a cada 8 horas.

No segundo trimestre de gestação, a posologia varia conforme a idade gestacional: de 13 a 17 semanas: 1 comprimido de misoprostol 200 µg, via vaginal, cada 6 horas; e de 18 a 26 semanas: 4 comprimidos de misoprostol 25 µg, via vaginal, a cada 6 horas.

Para o terceiro trimestre de gestação com óbito fetal: 1 comprimido de 25 µg, via vaginal, e repetir a dose, se necessário, após 6 horas. Caso não haja resposta, há a possibilidade de uso de 2 comprimidos de 25 µg, via vaginal, de 6/6 horas, até 4 doses. Não devendo utilizar mais de 50 µg por vez.

Para o amolecimento do colo uterino prévio a realização de curetagem ou AMIU a posologia é de 2 comprimidos de misoprostol 200 µg, via vaginal, de 3 a 4 horas antes do procedimento.

b) Prescrições médicas das gestantes que fizeram uso do misoprostol. As variáveis coletadas foram: posologia e tempo de tratamento (analisada através da quantidade de comprimidos utilizados).

c) Dados sociodemográficos cadastrais das pacientes, coletados por meio do sistema informatizado utilizado no hospital: cor/raça, escolaridade, estado civil e local de residência;

d) Prontuário eletrônico, no qual foram coletados dados sobre: procedimento realizado, sucesso com o uso do medicamento, gestações anteriores (antecedente de cesariana, de partos normais e abortos), paridade, doenças preexistentes ou gestacionais, outros métodos auxiliares utilizados e complicações após o esvaziamento uterino ou procedimentos de curetagem ou AMIU.

Os dados obtidos foram armazenados em banco de dados do programa Microsoft Excel® 2003. Após digitação e conferência dos dados, os mesmos foram submetidos à análise estatística descritiva, auxiliada pelo programa Epi-info 6.04. A ausência de distribuição normal das variáveis do estudo foi comprovada pelo teste de Shapiro Wilk e foram realizados testes não paramétricos de Mann Whitney. Foram consideradas estatisticamente significativas as relações entre variáveis em que o valor de p foi menor que 5% ( $p \leq 0,05$ ). Para a produção dos gráficos, foi utilizado o software Graphpad prism 6.

O estudo seguiu os preceitos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde - SCS/UFPR, sob número 017569/2017.

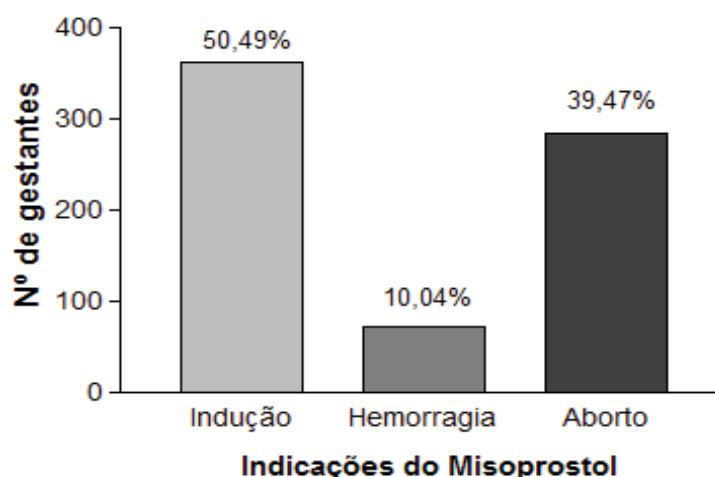
## RESULTADOS

Em julho de 2015 o medicamento misoprostol foi autorizado e implantado, para uso no hospital em questão. Ao longo dos 24 meses posteriores estudados, foram atendidas 6215 gestantes para partos vaginais, cesáreas e manejo do óbito fetal e aborto legal. O misoprostol (25 µg e 200 µg) foi administrado a 11,5% das gestantes (n=717). Destas, 362 receberam o medicamento para fins de indução do



trabalho de parto com o feto vivo (50,5%), 283 para manejo do óbito fetal e aborto legal (39,5%), além de 72 para tratamento da hemorragia pós-parto (10,0%), conforme apresentado na Figura 1. %). Dados adicionais sobre o uso mensal do misoprostol nas gestantes atendidas entre julho de 2015 e junho de 2017 na maternidade em estudo, estão descritos no APÊNDICE 1, Tabela 1.

FIGURA 1 - INDICAÇÕES DO MISOPROSTOL PARA GESTANTES ATENDIDAS NO HOSPITAL MATERNIDADE NO PERÍODO DE JULHO DE 2015 A JUNHO DE 2017



Ao se comparar a idade de todas as gestantes atendidas que fizeram uso do medicamento, foi possível verificar que as pacientes que sofreram aborto/óbito fetal apresentaram idade significativamente maior ( $28,5 \pm 7,84$ ) do que aquelas que utilizaram misoprostol para as demais finalidades ( $25,3 \pm 6,98$ ;  $p=0,00001$ ). O número de gestações (paridade) foi significativamente superior em gestantes atendidas para o manejo do óbito fetal/aborto, ou seja, as gestantes que fizeram uso do misoprostol para outras indicações estavam predominantemente na primeira ou segunda gestação ( $1,8 \pm 1,26$ ), enquanto que as que sofreram um aborto/óbito fetal estavam na terceira gestação ( $3,11 \pm 8,42$ ;  $p=0,00001$ ).

Referente às características sociodemográficas das gestantes que utilizaram misoprostol para aborto/óbito fetal, a idade média permaneceu em  $28,52 \text{ anos} \pm 7,84$ , com idade mínima de 14 e máxima de 46 anos. As gestantes eram predominantemente casadas/união estável (58,6%), brancas (59,0%), com ensino fundamental incompleto (13,8%) ou médio incompleto (13,8%) e residentes da área urbana (75,9%). Comparando a presença de aborto/óbito fetal com as



características sociodemográficas das gestantes que utilizaram misoprostol para as demais finalidades, em nenhum dos casos foi encontrada relação significativa.

A tabela 1 mostra as informações das variáveis clínicas das gestantes que utilizaram o medicamento. A idade gestacional em que o medicamento foi mais utilizado correspondeu a oito semanas de gestação (23,7%), sendo a menor idade gestacional encontrada de quatro semanas e a maior de 41 semanas. Em relação ao trimestre, a maioria das gestantes estavam no primeiro trimestre gestacional (até 12 semanas), correspondendo a 82,3%.

Quanto à paridade, 33,9% eram primíparas, 25,1% estavam na segunda gestação e 23,3% na terceira, sendo encontrado um caso de uma gestante na nona gestação. Em média, 26,9% das gestantes já tiveram um aborto anterior ao atual, sendo encontrados casos em que a gestante estava no sexto aborto. Um total de 25,4% já havia tido algum parto anterior finalizado em cesárea e 23,7% algum parto vaginal anterior.

TABELA 1 - VARIÁVEIS CLÍNICAS DAS GESTANTES QUE USARAM MISOPROSTOL PARA MANEJO DO ABORTO/ÓBITO FETAL NO PERÍODO ESTUDADO

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Idade Gestacional (semanas)</b>		
≤ 12 semanas	233	82,3
De 13 a 17 semanas	29	10,2
De 18 a 26 semanas	9	3,2
≥ 27 semanas	12	4,2
<b>Paridade</b>		
Primípara	96	33,9
Múltipara	184	65,0
Não informado	3	1,1
<b>Antecedentes de aborto</b>		
Sim	76	26,9
Não	207	73,1
<b>Antecedentes de cesáreas</b>		
Sim	72	25,4
Não	211	74,6
<b>Partos vaginais prévios</b>		
Sim	67	23,7
Não	216	76,3

Quanto aos CIDs prescritos para a liberação do medicamento, verificou-se que aproximadamente 64,3% corresponderam ao O021, referente a “aborto retido”,

seguido do CID O034 (13,8%), correspondente a “aborto espontâneo, incompleto, sem complicações” e ao P95 (8,1%), relativo a “morte fetal de causa não especificada”. Foram prescritos CIDs como O208 (outras hemorragias do início da gravidez), O429 (ruptura prematura de membranas não especificado) e O800 (parto espontâneo cefálico), os quais não se referem diretamente a óbito fetal ou aborto legal (tabela 2).

TABELA 2 - CIDS PRESCRITOS PARA A LIBERAÇÃO DO MEDICAMENTO MISOPROSTOL

CID	Descrição	n	%
<b>O021</b>	Aborto retido	182	64,3
<b>O034</b>	Aborto espontâneo, incompleto, sem complicações	39	13,8
<b>P95</b>	Morte fetal de causa não especificada	23	8,1
<b>O200</b>	Ameaça de aborto	6	2,1
<b>O064</b>	Aborto não especificado - incompleto, sem complicações	5	1,8
<b>O069</b>	Aborto não especificado - completo ou não especificado, sem complicações	4	1,4
<b>O019</b>	Mola hidatiforme não especificado	3	1,1
<b>O054</b>	Outros tipos de aborto - incompleto, sem complicações	3	1,1
<b>O067</b>	Aborto não especificado - completo ou não especificado, complicado por embolia	2	0,8
<b>N96</b>	Abortamento habitual	1	0,3
<b>O044</b>	Aborto por razões médicas e legais - incompleto, sem complicações	1	0,3
<b>O208</b>	Outras hemorragias do início da gravidez	1	0,3
<b>O269</b>	Afecções ligadas a gravidez, não especificadas	1	0,3
<b>O364</b>	Assistência prestada a mãe por morte intrauterina	1	0,3
<b>O419</b>	Transtornos do líquido amniótico e das membranas não especificados	1	0,3
<b>O429</b>	Ruptura prematura de membranas não especificado	1	0,3
<b>O800</b>	Parto espontâneo cefálico	1	0,3
<b>O909</b>	Complicação do puerpério não especificada	1	0,3
<b>Q000</b>	Anencefalia	1	0,3
	Outros	6	2,1
	Total	283	100

Foi prescrito um caso com o CID O044 (Aborto por razões médicas e legais - incompleto, sem complicações), em que a paciente sofreu um acidente automobilístico, com ruptura prematura das membranas e consequente morte fetal, necessitando de eliminação do feto morto e posterior curetagem. A paciente com justificativa de CID Q000 (Anencefalia), estava com 19 semanas de gestação, apresentou autorização judicial para interrupção da gestação e consequente abortamento. Para este processo foram utilizados 16 comprimidos de 25 µg de misoprostol, seguido do método de krause com sonda foley, ambos sem sucesso,

finalizando na eliminação do feto somente após macroindução com ocitocina em bomba. O procedimento totalizou quase 72 horas.

A posologia mais prescrita para o primeiro trimestre de gestação dentre as duas opções foi a de 4 comprimidos de 12/12h 200 µg (95 casos) contra os 69 casos em que foram utilizados 2 comprimidos de 200 µg de 8/8h. Das pacientes que fizeram uso do misoprostol para abortamento no primeiro trimestre, a média de uso de comprimidos foi de 2,9 comprimidos 200 µg com 100% de sucesso, ou seja, todas as mulheres tiveram o esvaziamento uterino completo. No segundo trimestre a média foi de 8,9 comprimidos 25 µg com 77,7% de sucesso (total de nove pacientes com duas sem sucesso) e 2,4 comprimidos 200 µg (total de 29 pacientes, destas uma com insucesso e necessidade do método de krause) representando 96,5% de sucesso. No terceiro trimestre a média correspondeu a 3,4 comprimidos 25 µg (11 pacientes com três insucessos), taxa de sucesso foi de 72,7%.

O uso para amolecimento do colo uterino (posologia de dois comprimidos em dose única), foi utilizado em 85 gestantes (30,0%), sendo em 76 mulheres que estavam no primeiro trimestre (26,8%), nove no segundo (3,2%) e uma no terceiro (0,4%). Após o amolecimento do colo uterino, somente em uma gestante foi realizada a técnica de AMIU, nas demais, foi realizada a curetagem.

Devido às pacientes apresentarem quadro de cesáreas prévias e risco de rotura uterina, houve redução da posologia pela metade em duas pacientes do primeiro trimestre (do total de 64 pacientes) e em uma paciente do segundo trimestre (total de 8).

Foram encontrados alguns casos de alteração da posologia recomendada no formulário padronizado. Em alguns casos o preenchimento da posologia descrita no formulário não correspondia ao solicitado pela prescrição médica, com solicitação de dose menor que a recomendada (alguns profissionais iniciam a indução para expulsão do feto morto com menores doses e vão aumentando gradativamente). Também foram encontrados casos de aumento da posologia indicada para a respectiva idade gestacional, a fim de atingir o sucesso. Porém, mesmo com esse aumento, em alguns casos não houve o esvaziamento uterino esperado, necessitando de métodos complementares para finalizar o aborto.

Em relação aos efeitos colaterais após o uso de misoprostol, foi localizado somente um caso de descrição em prontuário médico, em que a paciente apresentou picos febris, o qual cessou em menos de 24 horas após o uso do

medicamento. Referente às possíveis complicações após o esvaziamento uterino, foram encontrados relatados em prontuário médico: um caso de perfuração uterina após curetagem (0,4%), três casos de retenção placentária (1,1%), três casos de hemorragia ou sangramento (1,1%) e um caso de necessidade de histerectomia (0,4%).

Quatro pacientes necessitaram do método mecânico de krause para auxiliar no esvaziamento uterino (1,4%), destas quatro, três estavam no segundo trimestre gestacional e uma no terceiro.

Dentre as 283 mulheres que usaram misoprostol para manejo do aborto e óbito fetal, em nenhuma delas foi realizado o procedimento de cesariana ou microcirurgia. Das doze pacientes que estavam no terceiro trimestre de gestação com óbito fetal (tabela 1), todas finalizaram o aborto com um parto vaginal em um período médio de expulsão do feto morto de 20h10min (menor tempo de 7h05min e o maior de 35h27min).

Cinco pacientes fizeram uso de metilergometrina após a expulsão do feto devido a sangramento intenso. Todas estavam no primeiro trimestre de gestação e utilizaram a posologia do misoprostol de acordo com o protocolo. Em uma dessas gestantes havia histórico de cesárea prévia e três de abortos prévios, sem presença de comorbidades.

Dentre as condições e doenças preexistentes e gestacionais, 14,1% (n=25) apresentaram infecção do trato urinário, 12,4% (n=22) eram tabagistas e 8,5% (n=15) tinham hipotireoidismo. Importante salientar que 4,5% (n=8) eram usuárias de drogas ilícitas (crack, cocaína), 2,8% (n=5) apresentaram sífilis e 0,6% (n=1) tiveram toxoplasmose durante a gestação (tabela 3).

TABELA 3 - CONDIÇÕES PREEXISTENTES E GESTACIONAIS NAS MULHERES QUE UTILIZARAM MISOPROSTOL PARA MANEJO DO ABORTO/ ÓBITO FETAL

<b>Condição</b>	<b>(Continua)</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
Infecção do trato urinário	25	14,1
Tabagismo	22	12,4
Hipotireoidismo	15	8,5
Distúrbios neurológicos (depressão, epilepsia, ansiedade e/ou síndrome do pânico)	14	7,9
Hipertensão	14	7,9
Infecção vaginal	14	7,9
Usuária de droga ilícita (maconha, cocaína e/ou crack)	8	4,5
Diabetes mellitus	6	3,4

(Continuação)		
Condição	n	%
Sífilis	5	2,8
Descolamento de placenta	4	2,3
Doença do trato respiratório (asma, bronquite e/ou sinusite)	4	2,3
Obesidade	4	2,3
Acidentes físicos (queda de mesmo nível, acidente automobilístico)	3	1,7
Cirurgia prévia (bariátrica, salpingectomia, apendicectomia)	3	1,7
Ex usuária de tabaco	3	1,7
Sem realização de pré-natal	3	1,7
Útero bicornio	3	1,7
Anemia	2	1,1
Doença Hipertensiva Específica da Gravidez	2	1,1
Distúrbio do líquido amniótico	2	1,1
Hiperêmese gravídica	2	1,1
HIV positivo	2	1,1
Presença de mioma	2	1,1
Sangramento vaginal prévio	2	1,1
Outros (plaquetopenia, trombocitopenia, doença cardíaca, etilista, pré-eclâmpsia, toxoplasmose, hipotensão, vítima de envenenamento, infecção intestinal, doença autoimune, edema, hepatite B, câncer do colo do útero)	13	7,3
Total	177	100

## DISCUSSÃO

O uso do medicamento misoprostol para indução do trabalho de parto em casos de óbito fetal teve o primeiro estudo publicado internacionalmente em 1987, por Mariani Neto e colaboradores. Após isso, o misoprostol, se converteu em um dos principais medicamentos utilizados para provocar um aborto, para a maturação do colo uterino e a indução do parto (Corintio MARIANE NETO, et al., 1987, p. 305-8; Alisa GOLDBERG, et al, 2001, p. 38-47).

Analisando os dados sociodemográficos obtidos nesse estudo, como já esperado, a maior parte dos óbitos fetais ocorreu durante o período mais intenso de atividade reprodutiva das mulheres (na faixa etária dos 20 aos 30 anos), corroborando estudos semelhantes do uso do misoprostol (Zhila ABEDIAS, et al., 2016, p. 246-251; Joaquín ERRÁZURIZ, et al., 2014, p. 76-80; Nguyen NGOC, et al., 2013; Maria DO NASCIMENTO, et al., 2014, p. 203-16). Dados semelhantes encontrados nesse estudo sobre a idade, estado civil e escolaridade também foram descritos no relatório do Ministério da Saúde “Aborto e saúde pública no Brasil” que cita que a maioria das mulheres que já tiveram um aborto estão na faixa etária entre 20 e 29 anos, possuem união estável e apresentam escolaridade de até oito anos de

estudo (indicando nível médio) (BRASIL, 2009, p.16). Porém, nesta comparação é necessário levar em consideração que no estudo do MS foram classificadas todas as gestantes atendidas de acordo com o aborto (espontâneo ou induzido), e no atual estudo foram avaliadas e descritas aquelas mulheres que fizeram uso do misoprostol para manejo do óbito fetal e aborto legal.

Atualmente, várias são as técnicas de interrupção da gestação. Os métodos diferem conforme o estágio da gravidez. Assim, determinar a idade gestacional e principalmente o tamanho do útero é um fator crítico na escolha do método apropriado (OMS, 2014, p. 72). No primeiro trimestre gestacional, os métodos recomendados são a aspiração a vácuo manual ou elétrica, ou os métodos farmacológicos que utilizam o misoprostol. Porém, organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2013, p. 136), a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (BRASIL, 2011, p. 62) e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) (2010, p. 186) indicam como método de escolha para o esvaziamento uterino no primeiro trimestre (gestações até 12 a 14 semanas), a aspiração a vácuo intrauterina. Isso ocorre devido à realização do abortamento medicamentoso ter maiores possibilidades de desconfortos e efeitos secundários, maior tempo para abortamento, e necessidade de métodos cirúrgicos em caso de falha ou de abortamento incompleto. No presente estudo, a maioria das gestantes que estavam no primeiro trimestre fez uso do misoprostol para abortamento (58%), seguido de uma parcela menor (27%) que utilizou o medicamento para amolecimento do colo uterino e posterior curetagem.

O uso do misoprostol e o amolecimento do colo podem ser considerados para todas as gestantes que forem submetidas a um aborto cirúrgico, sendo este procedimento considerado, conforme alguns estudos do primeiro trimestre de gestação, seguro e eficaz, com uma taxa de complicação inferior a 1% (Linda BARLETT, et al., 2004, p. 729-37; Olav MEIRIK, et al., 2012, p. 1817-24; James NEILSON, et al., 2006, p. 89; Suk NGAI, et al., 2001, p. 1493-6; Constantinos DEMETROULIS, et al., p. 365-9). Ao se considerar o aborto cirúrgico nesses casos, alguns fatores que devem ser levados em consideração na escolha do método são: maior risco de possíveis complicações decorrentes do aborto, principalmente aquelas com risco alto de lesão no colo uterino ou perfuração do útero, bem como a experiência da equipe de saúde (OMS, 2013, p. 136).

Quando comparada a utilização das doses de misoprostol para o primeiro trimestre, a primeira opção foi a mais utilizada (4 comprimidos 12/12h), sendo considerada em alguns estudos a que apresenta maior eficácia, normalmente com a expulsão do feto nas primeiras 24 horas (sem aumento dos efeitos colaterais) (BRASIL, 2012, p. 11). Analisando o mesmo trimestre, a taxa de sucesso com o uso de misoprostol foi de 100% (com ambas posologias). Dados semelhantes foram encontrados em outros estudos que analisaram o uso de misoprostol (Nuru NAKINTU, 2001, p. 55-59; Antonio BUGALHO, et al., 1994, p. 538-541; Antonio BUGALHO, et al., 1995, p. 194-198).

Já no segundo trimestre, acima de 12 semanas, o método de escolha, segundo a literatura, é o farmacológico, podendo complementá-lo após a expulsão fetal com métodos cirúrgicos de acordo com as condições clínicas da gestante. Neste caso, o misoprostol é um medicamento efetivo e alternativa segura ao esvaziamento cirúrgico, já que outras opções recomendadas pela OMS e utilizadas em outros países, como o medicamento mifepristone, não estão disponíveis no Brasil (WEEKS, 2007; OMS, 2013, p. 136; BRASIL, 2010, p. 200). Microcirurgia ou microcesariana devem ser realizadas apenas em condições excepcionais para fins de interrupção da gravidez (OMS, 2013, p. 136; BRASIL, 2010, p. 200). Neste estudo a maioria dos casos de óbito fetal no segundo trimestre ocorreu com a utilização do misoprostol, e o esvaziamento uterino foi complementado com a curetagem, quando necessário. Não houve casos de realização de microcirurgia ou cesárea após o uso do misoprostol para finalização do abortamento.

Segundo ABEDIASL e colaboradores (2016), ao estudar o uso do misoprostol no manejo do aborto no segundo trimestre, a taxa de sucesso foi de 95% para esvaziamento uterino, valor um pouco acima do encontrado neste estudo (87,1%). Estudos comparando o misoprostol a outros métodos, como ocitocina intravenosa, indicam que o uso do misoprostol, além da alta taxa de sucesso, apresenta um curto intervalo médio de indução-esvaziamento (12 a 15h), raras taxas de complicações (menos que 5%) com nenhuma complicação fatal, e ainda um curto período de tempo necessário de internação hospitalar (ABEDIAS, 2016, p. 246–251; Anna FERNLUND, et al., 2018, p.24-32; NAKINTU, 2001, p. 55-59; BUGALHO, et al., 1995, p. 194 –8).

Em casos de emergência no esvaziamento uterino sem a possibilidade de aguardar o aborto com o uso do misoprostol, deve ser utilizada uma técnica



alternativa na qual o médico tenha melhor experiência, uma vez que mesmo sem a ocorrência do aborto, a administração do misoprostol contribui no preparo cervical (OMS, 2003, p. 112).

Além da redução das possíveis complicações associadas com um abortamento cirúrgico e com o uso de anestésicos, e a alta taxa de sucesso com o uso de misoprostol para o esvaziamento uterino no segundo e terceiro trimestres, estima-se que o custo do tratamento cirúrgico, com curetagem e anestesia geral, é mais que o dobro do que quando utilizando o misoprostol, sem contar o custo indireto (social, familiar e laboral) das pacientes (Joyce YOU, et al., 2005, p. 2873-78.)

Ao verificar o tempo de expulsão do feto morto após a primeira administração do misoprostol no terceiro trimestre, os dados obtidos nesse estudo corroboram aqueles encontrados por Maria DO NASCIMENTO e colaboradores (2013), com intervalo correspondente a 20h15min após a administração de misoprostol via vaginal, porém a taxa de sucesso encontrada pela DO NASCIMENTO foi de 100% de expulsão do feto após 48h e a encontrada no estudo foi bem inferior, correspondendo a 72,7%. (NASCIMENTO, et al., 2013, p. 354-59).

Quanto à utilização do misoprostol para amolecimento do colo uterino prévio a curetagem ou AMIU, este medicamento permite que o procedimento seja mais rápido e simples, reduzindo o risco de lesão do colo uterino ou perfuração do útero, o que poderia levar a quadros de hemorragia, principalmente para as gestantes com cirurgias prévias ou anomalias no colo uterino, bem como para as adolescentes e para os casos de gestação avançada (OMS, 2013, p. 136; Nathalie KAPP, et al., 2010).

Até o início da década de 2000, os métodos farmacológicos utilizados para o amadurecimento do colo uterino e indução do parto ainda não estavam muito bem definidos. Dentre os vários medicamentos estudados e utilizados em obstetrícia, o misoprostol é tido como medicamento de escolha para amadurecimento do colo uterino, sendo administrado normalmente na dose de 2 comprimidos de 200µg (400µg), via vaginal, 3 a 4 horas antes do procedimento (BRASIL, 2010, p. 200; BRASIL, 2012, p. 11; Kuldip SINGH, et. al, 2000, p. 442-8; KAPP, et al., 2010, p. 104). Para essa finalidade o misoprostol foi utilizado neste estudo, em 30% das gestantes.



Em relação ao aborto legal, nos dois anos estudados, houve somente um caso com o uso do misoprostol (CID Q000). O aborto legal, descrito no Código Penal, artigo 128, do Decreto-lei nº 2.848 de 7 de dezembro de 1940, prevê o abortamento legalizado (indução) em duas situações: quando não há outra maneira de salvar a vida da gestante (aborto necessário) e quando a gravidez for oriunda de estupro (aborto sentimental), desde que haja o consentimento da mulher ou, se incapaz, de seu representante legal (Juarez de OLIVEIRA, 1987, p. 486). Além disso, em 2012, o judiciário autorizou o abortamento para os casos de fetos anencéfalos (CFM, 2012, p. 308 e 309). Segundo a Febrasgo (2010, p. 186), afecções do sistema urinário, malformações múltiplas e anomalias cromossômicas são as causas mais frequentes de solicitação de autorização judiciária para a interrupção da gravidez, sendo nesses casos recomendado pelo MS o uso do misoprostol para esvaziamento uterino (BRASIL, 2012, p. 11). No caso encontrado neste estudo, o aborto legal ocorreu para interromper a gravidez devido a anencefalia, comprovada pela ultrassonografia morfológica fetal, e a posologia utilizada estava de acordo com a idade gestacional da gestante, permitindo o esvaziamento uterino sem nenhuma complicação relatada.

Em comparação com os métodos cirúrgicos para esvaziamento uterino, os farmacológicos têm sido cada vez mais utilizados devido ao menor risco de complicações. No presente estudo, aproximadamente 3% das gestantes apresentaram alguma complicação, porém sem casos fatais. A baixa porcentagem, corrobora estudos semelhantes que citam a utilização do misoprostol para esvaziamento uterino como evento raro (<5%) (ABEDIAS, et al., 2016, p. 246-251; FERNLUND, et al., 2018, p. 24–32; ERRÁZURIZ, et al., 2014, p. 76-80).

Como qualquer medicamento, o misoprostol pode causar reações adversas: náuseas, vômitos, diarreias, dor abdominal, febre, calafrios. Dentre as complicações mais graves encontram-se: hemorragia, hipercontratilidade e rotura uterina (FAUNDES, 2007, p. 106; George HOFMEYER, et al., 2001, p. 315; PROSTOKOS, 2001). Foi descrito somente um caso em prontuário médico de picos febris, o qual cessou em 24 horas após o uso de dois comprimidos de 200µg de misoprostol para amolecimento do colo uterino.

A FIGO (2012) preconiza a redução das doses de misoprostol pela metade em casos de cesárea prévia ou outra cicatriz uterina, a fim de evitar uma possível rotura uterina no segundo e terceiro trimestres de gestação, em casos de aborto

induzido, interrupção da gravidez ou morte fetal intrauterina. Porém, segundo a OMS (2013) mulheres com cicatriz uterina tem um risco muito baixo (0,28 %) de rotura uterina durante um abortamento farmacológico no segundo/terceiro trimestre (OMS, 2013, p. 136).

A presença de doenças preexistentes ou gestacionais nas mulheres que fizeram uso do misoprostol para interrupção da gestação com óbito fetal, pode ter impacto direto na ocorrência de morte fetal intrauterina, a exemplo de: quadros hipertensivos, diabetes mellitus, sífilis, entre outros. (Luiz SANTOS, et al., 1998, p. 553-58; Ruth BELL, et al., 2004, p. 1400-7). Entretanto, no presente estudo, não é possível afirmar a relação dessas doenças com a morte fetal, uma vez que essa relação não foi analisada.

É importante salientar, que alguns pesquisadores descrevem uma redução da eficácia de misoprostol na presença de infecções vaginais, como vaginites, vaginoses ou cervicites, contudo, outros autores não têm encontrado esse mesmo efeito (Vorapong PHUPONG, et al., 2004, p. 3017-11; Ai LIAO, et al., 2004, p. 211-16).

O presente estudo trouxe diversos dados epidemiológicos de todas as gestantes que fizeram uso de um medicamento para manejo do óbito fetal e aborto em um período de dois anos. Ao realizar um estudo farmacoepidemiológico, os dados e evidências obtidos trazem um olhar diferente sobre o aborto e o óbito fetal, uma vez que as questões legais impostas no Brasil, restringem muito a coleta de dados epidemiológicos e os dados coletados fora do ambiente hospitalar, muitas vezes são estimados. Sendo assim, esse panorama pode fornecer dados fidedignos sobre o aborto legal e o manejo do óbito fetal, daquelas gestantes que procuram um atendimento médico hospitalar e fizeram uso do medicamento misoprostol para essa finalidade.

Ao se comparar o manejo do aborto no Brasil com outros países, verifica-se que nos Estados Unidos e na Europa Ocidental o regime de aborto médico mais utilizado é a combinação de mifepristone e misoprostol. Quando são verificadas as doses recomendadas do uso do misoprostol isolado, há inconsistências nos regimes recomendados pelas organizações internacionais para a interrupção da gestação com o feto morto e retido, o aborto induzido e o aborto incompleto. Tanto a FIGO (FIGO, 2012), o Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados (NICE, 2012 – Reino Unido) e a OMS (2014, p. 72) recomendam a administração de doses mais

altas e com maior frequência, em contraposição ao recomendado pelo MS no Brasil (BRASIL, 2012, p. 11), e o aplicado neste estudo. Assim, várias são as recomendações e modificações do regime posológico do uso do misoprostol nas últimas décadas, incluindo a alteração de doses, a exploração de diferentes vias de administração e o uso doméstico de misoprostol.

O manejo do aborto no Brasil, dentro das razões legais, é considerado um direito da mulher, devendo os serviços de saúde indicar e informar sobre os possíveis métodos que podem ser utilizados, em um processo de decisão consciente e compartilhado entre a mulher e os profissionais de saúde. É fundamental que os serviços tenham normas e rotinas internas, considerando as habilidades profissionais, o espaço e os insumos disponíveis, e que permita também o monitoramento do serviço e a qualidade da assistência, admitindo a integralidade de todo um atendimento baseado em um modelo humanizado de abortamento seguro ou tratamento do aborto (BRASIL, 2011, p. 62).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O abortamento é um grave problema de saúde pública no Brasil, o qual chama a atenção não só pela magnitude, mas também pela sua persistência, envolvendo vários aspectos legais, econômicos, psicológicos e sociais.

A disponibilização do misoprostol nos hospitais, principalmente para interrupção da gestação com o feto morto e retido e o aborto incompleto, tem garantido que as gestantes recebam assistência rápida, reduzindo, com isso, a gravidade de hemorragias e/ou infecções, uma vez que as complicações por aborto são uma das principais causas de internamentos e óbitos maternos no país.

A introdução do misoprostol no hospital do estudo foi o primeiro passo para seguir a recomendação da OMS (2013, p. 136), a fim de substituir o uso da dilatação e curetagem para manejo dos abortamentos, pelo uso de misoprostol e aspiração a vácuo. Além disso, também vai em direção às diretrizes de um abortamento mais humanizado com a possibilidade de discussão e preferência da gestante pelo método a ser utilizado, permitindo uma assistência mais rápida, com menos intervenção e maior praticidade.

Foi possível verificar, a partir do presente estudo, que o uso do misoprostol vaginal para a interrupção da gravidez com o feto morto ou retido, para o aborto legal, para o tratamento do aborto incompleto e o amolecimento do colo uterino prévio a AMIU ou curetagem, segundo as posologias estabelecidas pelo MS, se mostra como uma alternativa segura e eficaz às mulheres, além de possuir um baixo custo, facilidade de administração e estabilidade físico-química em temperatura ambiente. O misoprostol possui diversas aplicações na prática obstétrica e ginecológica. Este estudo agrega informações à literatura existente, trazendo dados relevantes que podem ser utilizados para o desenvolvimento de políticas públicas relacionadas ao aborto, ressaltando o valor do misoprostol em obstetrícia. Destaca-se ainda o benefício do uso racional e assistido deste medicamento para mulheres, contribuindo para um aborto humanizado, com redução de custos e, sobretudo, das complicações de um abortamento inseguro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEDIAS, Zhila; SHEIKH, Mahdi; POORANSARI, Parichehr; FARAHANI, Zahra; KALANI, Farah. *Vaginal misoprostol versus intravenous oxytocin for the management of second-trimester pregnancies with intrauterine fetal death: A randomized clinical trial*. J. Obstet. Gynaecol. Res., v. 42, n° 3, p. 246–251, mar/2016

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technical Bulletin n° 176 January 1993: *Diagnoses and management of fetal death*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 42, p. 291-9, 1993.

BELL, Ruth; PARKER, Louise; MACPHAIL, Sheila; WRIGHT, Chris. *Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000*. BJOG, v. 111, n° 12, p. 1400-7, dez/2004.

BARTLETT, Linda A.; BERG, Cynthia J.; SHUMAN, Holly, B.; ZANE, Suzanne B.; GREEN, Clarice A.; WHITEHEAD, Sara; ATRASH, Hani K. *Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States*. Obstet Gynecol, v. 103, n° 4, p. 729-737, abr/2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS n° 344, de 12 de maio de 1998. *Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial*. Brasília: Anvisa; 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Aborto e Saúde Pública 20 anos*. 2009. Brasília: Ministério da Saúde, 1° ed., p. 16. (Série B. Textos Básicos de Saúde), 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão de cidadania e reprodução. *Aborto medicamentoso no Brasil*. 1º ed., São Paulo: Oficina Editorial, 200 p., 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Atenção humanizada ao abortamento. Norma técnica*. 2º Edição. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos - Caderno nº 4. Brasília, DF, 62 p., 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Área Técnica de Saúde da Mulher. *Protocolo Misoprostol*. Brasília: Ministério da Saúde, 1º ed., 11 p., 2012.

BUGALHO, Antonio; BIQUE, Cassimo; MACHUNGO, Fernanda; BERGSTRÖM, Staffan. *Vaginal misoprostol as an alternative to oxytocin for induction of labor in women with late fetal death*. Acta Obstet Gynecol Scand, v. 74, nº 3, p. 194 –198, mar/1995.

BUGALHO, Antonio; BIQUE, Cassimo; MACHUNGO, Fernanda; FAUNDES, Aníbal. *Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death*. Am Journal Obstet Gynecol, v. 171, nº 2, p. 538 –541, ago/1994.

CFM, Conselho Federal de Medicina. *Dispõe sobre o diagnóstico de anencefalia para a antecipação terapêutica do parto e dá outras providências*. Resolução CFM nº 1.989/2012. Diário Oficial da União, 14 mai 2012, Seção I, p. 308 e 309.

CHISWICK, Malcolm L. *Commentary on current World Health Organization definitions used in perinatal statistics*. Br J Obstet Gynaecol, v. 93, p. 1236-8, 1986.

DEMETROULIS, Constantinos; SARIDOGAN, Ertan; KUNDE, Dattakumar, NAFTALIN, Alan A. *A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure*. Human Reproduction, v. 16, nº 2, p. 365-9, fev/2001.

DO NASCIMENTO, Maria Isabel; CUNHA, Alfredo de Almeida; OLIVEIRA, Sandra Regina dos Santos Muri; NUNES, Glaucimara Gonzaga; ALVAREZ, Felipe Silva; BÔAS, Eduardo Loyola Villas. *Misoprostol use under routine conditions for termination of pregnancies with intrauterine fetal death*. Rev Assoc Med Bras., v. 59, nº 4, p. 354–359, jul/ago 2013.

DO NASCIMENTO, Maria Isabel; CUNHA, Alfredo de Almeida; OLIVEIRA, Sandra Regina dos Santos Muri. *Manejo clínico na indução de parto de feto morto: avaliação da incidência e condições associadas à cesariana*. Revista Brasileira de Epidemiologia, p. 203-216, jan-mar/2014.

ERRÁZURIZ, Joaquín; STAMBUK, Milen; REYES, Felipe, SUMAR, Francisco; RONDINI, Carlos; TRONCOSO, Fernando. *Efectividad del tratamiento médico con misoprostol según dosis administrada en aborto retenido menor de 12 semanas*. Revista Chilena Obstetricia Ginecologia, v. 79, nº 2, p. 76 – 80, 2014.

FAÚNDES, Aníbal (Ed.). *Uso do misoprostol em ginecologia e obstetrícia*. FLASOG, Federação Latino-Americana de Obstetrícia e Ginecologia. Bolívia: 2ª Edição, 106 p., mai/2007.

Febrasgo, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. *Manual de Orientação Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério*. Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia, 186 p., 2010.

FERNLUND, Anna; JOKUBKIENE, Ligita; SLADKEVICIUS, Povilas; VALENTIN, Lil. *Misoprostol treatment vs expectant management in women with early non-viable pregnancy and vaginal bleeding: a pragmatic randomized controlled trial*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 51, p. 24–32, 2018.

FIGO, Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. *Misoprostol: Doses recomendadas 2012*. Disponível em: < <https://www.figo.org> >. Acesso em: 26 mai 2017.

GOLDBERG, Alisa B.; GREENBERG, Mara B.; DARNEY, Philip D. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med*, v. 344, nº 1, p. 38-47.

HOFMEYR, George Justus; GÜLMEZOGLU, A. Metin *Vaginal misoprostol for cervical ripening and labour induction in late pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev*, nº 2, 2000. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD000941. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD000941.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013*. Disponível em: <<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/pesquisas/pns/default.asp>>. Acesso: 04 set 2016.

KAPP, Nathalie; LOHR, Patricia A.; NGO, Thoai D.; HAYES, Jennifer L. *Cervical preparation for first trimester surgical abortion*. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 17, nº2, fev/2010.

LEVENO, Kenneth J., et al. *Abortamento*. In: *Manual de Obstetrícia de Williams*. 21 ed., Porto Alegre: Artmed, p. 54-64, 2005.

LIAO, Ai H.; HAN, Xue J.; WU, Shu Y.; XIAO, Dun Zh.; XIONG, Chen L.; WU, XI R. *Randomized, doubleblind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 116, nº 2, p. 211-16, out/2004.

MARIANI NETO, Corintio; LEÃO, Edson José; BARRETO, Elizabeth Maria de Castro Paes; KENJ, Greicy; AQUINO, Marcia Maria Auxiliadora de; TUFII, Valéria Holmo Batista. *Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto*. *Rev Paul Med*. v. 105, nº 6, p. 305-8, nov-dez/1987.

MATTAR, Rosiane. *Breve reflexão crítica sobre a inclusão da temática do aborto nos cursos médicos*. *Cienc. Cult.[online]*, vol.64, n.2, p. 44-45, 2012

MENEZES, Greice; AQUINO, Estela ML. *Pesquisa Sobre o aborto no Brasil: avanços e desafios para o campo da saúde coletiva*. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. Sup 2, p. S193-S204, 2009.



MERIK, Olav; HUONG, My N.T.; PIAGGO, G.; BERGEL, G.; VON HERTZEN, H. WHO Research Group on postovulatory methods of Fertility Regulation. *Complications of first trimester abortion by vacuum aspiration after cervical preparation with and without misoprostol: a multicentre randomized trial*. Lancet, v. 379, n° 9834, p. 1817-24, jun/2012.

NAKINTU, Nuru. *A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intrauterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda*. African Health Sciences, v. 1, n° 2, p. 55 –59, dez/2001.

NEILSON, James P.; HICKEY, Martha; VAZQUEZ, Juan C. *Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks)*. Cochrane Database Systematic Reviews, n° 3, 89 p., jul/2006.

NGAI, Suk Wai; CHAN, Yik Ming; TANG, Oi Shan; HO, Pak Chung. *Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage*. Hum Reprod., v. 16, n° 7, p. 1493-6, jul/2001.

NGOC, Nguyen Thi Nhu; SHOCHET, Tara; BLUM, Jennifer; HAI, Pham Thanh, DUNG, Duong Lan; NHAN, Tran Thanh; WINIKOFF, Beverly. *Results from a study using misoprostol for management of incomplete abortion in Vietnamese hospitals: implications for task shifting*. BMC Pregnancy and Childbirth, v. 13, n° 118, 12 p., mai/2013.

NICE, National Institute for Health and Care Excellence. *Medical management of incomplete or missed miscarriage*, 2012.

OLIVEIRA, Juarez de. *Código Penal*. 25ª edição. São Paulo: Saraiva. 1987, p. 486.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *Safe abortion: technical and policy guidance for health systems*. 1º Edição, Geneva: WHO, 2003, 112p.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *Abortamento seguro: Orientação técnica e de políticas para sistemas de saúde*. 2º Edição. Suíça: Genebra, 136 p., 2013.

OMS. Organização Mundial da Saúde. *Manual de práctica clínica para un aborto seguro*. Suíça: Genebra, 72 p., 2014.

PHUPONG, Vorapong; TANECHANICHSKUL, Surasak; KRIENG SINYOT, Rosarin; SRIYIROJANA, Nucharee.; BLANCHARD, Kelly; WINIKOFF, Beverly. *Comparative study between single dose 600 microg and repeated dose of oral misoprostol for treatment of incomplete abortion*. Contraception, v. 70, n°4, p.307-11, out/2004.

PROSTOKOS/*misoprostol: comprimido vaginal*. Cleverson Luiz dos Santos Vigo. Pernambuco: Hebron, 2001. Bula de remédio.

SANTOS, Luiz Carlos; FEITOSA, Ana Maria; AMORIM, Melania Maria Ramos; AIMARAES, V. *Obstetrícia, Diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Médica e Científica Ltda. 1998, p. 553-58.

SEDGH, Gilda; BEARAK, Jonathan; SINGH, Susheela; BONKOLE, Akinrinola; POPINCHALK, Anna; GANATRA, Bela; ROSSIER, Clémentine; GERDTS, Caitlin; TUNÇALP, Özge; JOHNSON JUNIOR, Brooke Ronald; JOHNSTON, Heidi Bart; ALKEMA, Leontine. *Abortion incidence between 1990 and 2014: global, regional, and subregional levels and trends*. Lancet, v. 388, n° 10041, p. 258:267, jul/2016.

SIH/SUS. *Sistema de Internações Hospitalares*. DATASUS. Ministério da Saúde; 2010. Disponível em :<<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 07 nov 2017

SINGH, Kuldip; FONG, Y.F. *Preparation of the cervix for surgical termination of pregnancy in the first trimester*. Hum Reprod Update, v. 6, n° 5, p. 442-8, set/out 2000.

SOUZA, Alex Sandro Rolland; AMORIM, Melania Maria Ramos; COSTA, Aurélio Antônio Ribeiro; NORONHA NETO, Carlos. *Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia*. AFEMINA, v. 37; n° 12, p. 679-84, dez/2009.

WEEKS, A. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks): RHL practical aspects (last revised: 4 January 2007). The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization.

YOU, Joyce H. S.; CHUNG, Tony K. H. *Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis*. Human Reproduction, v.20, n°10, p. 2873–78, jun/2005.



## 4.3 ARTIGO 3 – Formatado para submissão à revista Einstein (São Paulo)

**USO DO MISOPROSTOL NO TRATAMENTO DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO:  
UMA ABORDAGEM FARMACOEPIDEMIOLÓGICA****USE OF MISOPROSTOL IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM  
HEMORRHAGE: A PHARMACOEPIDEMOLOGICAL APPROACH****RESUMO**

**Objetivo:** Caracterizar o uso do medicamento misoprostol para o tratamento da hemorragia pós-parto em gestantes atendidas em um Hospital do sul do Brasil.

**Métodos:** Estudo observacional descritivo transversal, com coleta de dados clínicos e epidemiológicos de todas as gestantes atendidas no Hospital Maternidade, no período de julho de 2015 a junho de 2017.

**Resultados:** Foram identificadas 717 prescrições do misoprostol. Do total, 10% para tratamento da hemorragia pós-parto. A maioria das gestantes eram adultas jovens, casadas, com ensino médio completo, da raça branca e habitantes da região urbana. A mediana da idade gestacional foi de 39 semanas, a maioria das mulheres eram multíparas (68,1%), e 25% apresentavam cesáreas prévias. Quanto ao parto realizado, 51,4% tiveram parto cesárea. Houve o uso profilático de ocitocina em 47,2% das mulheres. Para o tratamento da hemorragia pós-parto, 84,7% das gestantes que usaram misoprostol tiveram sucesso. Destas, 79,2% também usaram ocitocina e 54,2% metilergometrina. Apenas 13,5% das gestantes tiveram menos de cinco consultas de pré-natal, e a principal causa da hemorragia pós-parto ocorreu devido a atonia uterina. Houve 13 casos de complicações após a hemorragia, 15,3% necessitaram de hemotransfusão e houve um caso de óbito materno. Quanto aos recém-nascidos, a maioria nasceu em boas condições vitais, apesar de 12,5% serem macrossômicos.

**Conclusão:** O misoprostol demonstrou ser efetivo e seguro para o tratamento da hemorragia pós-parto.

**Descritores:** Misoprostol, ocitócitos, parto, farmacoepidemiologia, hemorragia pós-parto.

**ABSTRACT**

**Objective:** To characterize the use of the drug misoprostol for the treatment of postpartum haemorrhage in pregnant women attended in a Hospital in southern Brazil.

**Methods:** Cross-sectional descriptive observational study, with clinical and epidemiological data collected from all pregnant women attended at the Maternity Hospital from July 2015 to June 2017.

**Results:** In the studied period, 717 prescriptions of misoprostol were identified. Of the total, 10% were for treatment of postpartum haemorrhage. The majority of

pregnant women were young adults, married, white, with complete high school, urban residents, multiparous (68.1%), and 25% had previous cesarean sections. The median gestational age was 39 weeks. Regarding the delivery performed, 51.4% had a cesarean section. There was prophylactic use of oxytocin in 47.2% of the women. For the treatment of postpartum haemorrhage, 84.7% of the women who used misoprostol were successful. Of these, 79.2% also used oxytocin and 54.2% methylergometrine. Only 13.5% of the pregnant women had less than five prenatal consultations, and the main cause of postpartum hemorrhage occurred due to uterine atony. There were 13 complications after hemorrhage, 15.3% needed blood transfusion and there was one case of maternal death. The majority of the newborns were born in good vital conditions, although 12.5% were macrosomic.

**Conclusion:** Misoprostol has been shown to be effective and safe for the treatment of postpartum haemorrhage.

**Keywords:** misoprostol, oxytocics, parturition, pharmacoepidemiology, postpartum hemorrhage.

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a hemorragia pós-parto (HPP) é a causa de aproximadamente 25% de todas as mortes de gestantes no mundo, sobretudo em países de baixa renda, além de ser responsável por grande parte das morbidades maternas graves.<sup>(1)</sup> No Brasil, as hemorragias constituem a segunda causa de morte materna e a HPP contribui com 40,8% para o total das hemorragias obstétricas.<sup>(2)</sup>

Grande parte dessas mortes pode ser evitada por meio da profilaxia com ocitócitos durante a terceira fase do parto e do manejo rápido e adequado da hemorragia. Mesmo assim, acredita-se que, em média, 6% de todos os partos evoluam para a HPP, e 1,86% para a HPP grave ( $\geq 1000$  ml de perda sanguínea).<sup>(3)</sup>

A principal causa de HPP é a atonia uterina (80% dos casos). Porém, esta condição também pode ser causada por: lacerações do canal de parto ou períneo, inversão uterina, distúrbios de coagulação materna, retenção placentária, entre outras.<sup>(4)</sup> Caso venha a ocorrer HPP por atonia uterina, o tratamento inicial consiste em massagem uterina seguida do uso de ocitócitos como a ocitocina, ergometrina, prostaglandinas e derivados.<sup>(2)</sup> Dentre os fármacos ocitócitos, a primeira escolha para tratamento da HPP é a ocitocina intravenosa. Caso esta esteja indisponível ou se o sangramento persistir, é recomendado o uso da ergometrina, ou dose fixa de ocitocina e ergometrina combinadas. Como terceira opção, utiliza-se um fármaco de

prostaglandina ou derivado, como o misoprostol, na quantidade de até 800 µg (4 comprimidos de 200 µg).<sup>(2,5)</sup>

Em 2006, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), recomendou o uso do misoprostol para tratamento da HPP, principalmente em locais onde haja poucos recursos.<sup>(6)</sup> Em 2012, a FIGO publicou suas diretrizes indicando a dose 800 µg de misoprostol para o tratamento de HPP.<sup>(7)</sup> Contudo, foi somente em 2015 que a OMS incluiu esse fármaco na lista de medicamentos essenciais para essa finalidade.<sup>(8)</sup>

O misoprostol é um medicamento sujeito a controle especial, com uso liberado somente em estabelecimentos hospitalares credenciados.<sup>(9)</sup> É um ocitócito análogo da prostaglandina E1, usado inicialmente para o tratamento de úlceras pépticas e duodenais, até que seus efeitos abortivos fossem descobertos, ocasionando um polêmico impacto na saúde pública e consequente proibição do seu comércio no país. Atualmente, é considerado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)<sup>(10)</sup> e pelo Ministério da Saúde (MS)<sup>(11)</sup> como uma alternativa farmacológica para maturação cervical e indução do parto com feto vivo, para interrupção da gravidez prevista em lei, para abortamentos retidos e incompletos, e para tratamento da hemorragia pós-parto.

## **OBJETIVO**

Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico do uso do medicamento misoprostol para o tratamento da HPP em gestantes atendidas em um hospital do Paraná.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal, que visou estudar o padrão de utilização e a taxa de sucesso com o uso do misoprostol 200 µg para o tratamento da HPP, em todas as gestantes que fizeram uso deste medicamento em uma maternidade do estado do Paraná. Este hospital integra a rede do Sistema Único de Saúde e abriga um centro obstétrico de referência para gestação de alto risco para a cidade e região metropolitana, onde ocorrem cerca de 3.000 partos ao ano.

O período compreendido pelo estudo foi de julho de 2015, quando a Vigilância Sanitária autorizou o uso do misoprostol no estabelecimento, até junho de 2017. Além disso, caracterizou-se o perfil clínico dos recém-nascidos (RNs) dessas gestantes, pela possibilidade de relação com a HPP.

Na análise da taxa de sucesso (efetividade) com o uso do misoprostol, foi considerado sucesso quando, após o uso do medicamento, a hemorragia cessou, sem necessidade de outros métodos complementares posteriores ou a ocorrência de complicações, como exemplo, a histerectomia.

Os dados foram coletados por meio de:

- Formulário de solicitação de misoprostol, nos quais foram obtidas informações sobre: idade materna, idade gestacional (calculada a partir da ultrassonografia em semanas completas), justificativa de uso do medicamento (por meio da Classificação Internacional de Doenças - CID 10) e a posologia;
- Prescrições médicas: posologia, tempo de tratamento e uso de outros medicamentos ocitócitos (metilergometrina e/ou ocitocina);
- Sistema informatizado: cor/raça, escolaridade, estado civil e local de residência;
- Prontuário eletrônico: tipo parto realizado, justificativa para realização de cesárea, sucesso com o uso do medicamento, gestações anteriores, paridade, complicações no parto ou pós-parto, condições existentes durante a gestação (comorbidades materna e condições no feto), número de consultas de pré-natal e outros métodos auxiliares utilizados para a realização do parto. Dados do conceito também foram coletados para análise: Apgar no 1º e no 5º minuto de vida e peso ao nascer.

Os dados coletados foram armazenados no Microsoft Excel®, com posterior análise descritiva pelo aplicativo Epi-info (versão 6.04).

O estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná - Setor de Ciências da Saúde, conforme parecer número 017569/2017.

## **RESULTADOS**

O misoprostol foi administrado a 717 gestantes, das quais 362 receberam o medicamento para indução do trabalho de parto com o feto vivo (50,5%), 283 para o

manejo do aborto/ interrupção da gestação com o feto morto e retido/ abortamento legal (39,5%), e 72 para tratamento da hemorragia pós-parto (10,0%).

As características sociodemográficas e as informações clínicas das gestantes que utilizaram o misoprostol para tratamento da HPP são apresentadas nas tabelas 1 e 2, respectivamente. A maioria das mulheres apresentou a média de idade de  $28,51 \pm 7,46$  anos, com mínima de 16 e máxima de 45 anos, e mediana da idade gestacional de 39 semanas, variando entre 7 e 41 semanas de gestação.

TABELA 1 - VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária</b>		
< 20	10	13,9
20 – 34	45	62,5
> 34	17	23,6
<b>Estado civil</b>		
Solteira	15	20,8
Casada/união estável	47	65,3
Viúva/divorciada	0	0
NI	10	13,9
<b>Escolaridade</b>		
Alfabetizada	1	1,4
Fundamental Incompleto	9	12,5
Fundamental Completo	10	13,9
Médio Incompleto	5	6,9
Médio Completo	12	16,7
Superior Incompleto	5	6,9
Superior Completo	1	1,4
NI	29	40,3
<b>Raça/Cor</b>		
Branca	37	51,4
Parda	31	43,0
Preta	1	1,4
Amarela	1	1,4
NI	2	2,8
<b>Local de Residência</b>		
Urbana	52	72,2
Rural	20	27,8

\*NI: Não informado

TABELA 2 - VARIÁVEIS CLÍNICAS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Idade Gestacional (semanas)</b>		
<12	1	1,4
12 a 36	10	13,9
37 a 41	61	84,7
<b>Paridade</b>		
0	23	31,9
1	23	31,9
2	11	15,3
3	5	6,9
4	5	6,9
5	3	4,2
6	2	2,8
<b>Gemelaridade</b>	3	4,2
<b>Antecedentes de parto vaginal</b>	32	44,4
<b>Antecedentes de aborto</b>	16	22,2
<b>Antecedentes de cesáreas</b>	18	25,0

A taxa de sucesso do uso de misoprostol para o tratamento da HPP, associado ou não a outros medicamentos, correspondeu a 84,7%, sendo utilizado como terceira opção em 37 casos (51,4%), como segunda opção em 22 casos (30,5%), e utilizado isoladamente em 13 casos (18,0%). Das gestantes que utilizaram misoprostol como única terapia, somente uma não teve sucesso, necessitando de intervenção cirúrgica e histerectomia (Tabela 3).

TABELA 3 - VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PARTO E USO DE MEDICAMENTOS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Parto realizado</b>		
Vaginal	34	47,2
Cesárea	37	51,4
Outros (curetagem)	1	1,4
<b>Uso profilático de ocitocina</b>	34	47,2
<b>Uso de ocitocina após HPP</b>	57	79,2
<b>Uso de Metilergometrina após HPP</b>	39	54,2
<b>Quantidade de comprimido misoprostol</b>		
1	3	4,2
2	10	13,9
3	1	1,4
4	56	77,8
5	1	1,4
6	1	1,4

(Continua)

(Continuação)

Variáveis	n	%
Taxa de sucesso após o uso do misoprostol	61	84,7

Dos 11 casos de HPP que não tiveram sucesso no manejo, todos utilizaram ocitocina como primeira opção, cinco utilizaram metilergometrina e todas usaram misoprostol, variando nas posologias de 1 comprimido (n=1), 2 comprimidos (n=1), 3 comprimidos (n=1) e 4 comprimidos (n=8).

Observou-se que 54% das gestantes fizeram uso de metilergometrina, e dessas, quatro tinham hipertensão, fato contraindicado para o uso deste medicamento (Tabela 3).

Conforme prontuários médicos, seis casos de HPP ocorreram devido a laceração do canal de parto (8,3%), um caso devido a perfuração da parede uterina (no procedimento de curetagem - 1,4%), dois casos de HPP secundária (que ocorre entre 24 horas e seis semanas após o parto, devido a restos placentários e infecção uterina – 2,8%), três casos devido a distúrbio de coagulação (4,2%) e os demais (60 casos – 83,3%) devido a atonia uterina. Um total de 11 (15,3%) gestantes necessitaram de hemotransusão após a HPP.

Das 72 gestantes atendidas para tratamento da HPP, 51,4% tiveram o parto cesárea, sendo as principais justificativas para a ocorrência desse parto: desproporção cefalopélvica (13,5%), falha da indução do parto vaginal (13,5%), e macrossomia fetal (8,1%). (APÊNDICE 4, Tabela 1).

Foram referidos 24 diferentes CIDs para a utilização do medicamento. Dentre eles, aproximadamente 28% correspondeu a “O721” (outras hemorragias do pós-parto imediato), 15,3% a “O72” (Hemorragia pós-parto) e 9,7% a “O800” (parto espontâneo cefálico).

Sobre o número de consultas de pré-natal, 48,6% das gestantes compareceram entre seis e dez consultas, 22,2% compareceram a mais de dez consultas, 15,3% não foram encontrados dados, e 13,9% compareceram entre duas a cinco consultas.

Relativo aos dados dos recém-nascidos, foram identificados 5,3% de óbitos fetais, 12,0% com macrossomia (peso  $\geq 4000g$ ) e 8,0% com baixo peso ( $< 2500g$ ). Do total, 82,7% nasceram com Apgar acima de 7 no 1º minuto após o nascimento, e 89,3% com Apgar acima de 7 no 5º minuto de vida. (APÊNDICE 4, Tabela 2).

Foram identificadas 13 complicações maternas após o parto e tratamento da hemorragia, dentre elas: histerectomia (n=4), choque hipovolêmico com posterior internamento em unidade de terapia intensiva (n=4), anemia (n=2), infecção após o parto (n=2) e óbito materno (n=1).

Dentre as condições pré-existent e gestacionais foram encontradas 121 ocorrências nas 72 gestantes, conforme apresentado na tabela 4, sendo as mais prevalentes a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), com 12,4%, seguido de hipotireoidismo e obesidade, com 9,1% cada uma.

TABELA 4 - CONDIÇÕES PRÉ-EXISTENTES E GESTACIONAIS DAS GESTANTES TRATADAS COM MISOPROSTOL PARA HPP (N= 121)

Condições existentes	n	%
Doença hipertensiva específica da gestação	15	12,4
Hipotireoidismo	11	9,1
Obesidade	11	9,1
Infecção do trato urinário	10	8,3
Parto prematuro	10	8,3
Hipertensão	7	5,8
Infecção vaginal	7	5,8
Distúrbios neurológicos*	6	5,0
Tabagismo	5	4,1
Presença de edema	4	3,3
Diabetes mellitus	3	2,5
Doença do trato respiratório	3	2,5
Gemelaridade	3	2,5
Infecção intestinal	3	2,5
Plaquetopenia	3	2,5
Pré-eclâmpsia	3	2,5
Anemia	2	1,7
Distúrbios do líquido amniótico	2	1,7
Sífilis	2	1,7
Varizes uterinas	2	1,7
Bartolinite	1	0,8
Corioamnionite	1	0,8
Descolamento de placenta	1	0,8
Ex tabagista	1	0,8
Eclâmpsia	1	0,8
Hérnia umbilical	1	0,8
Hiperêmese gravídica	1	0,8
Sangramento vaginal	1	0,8
Útero bicornio	1	0,8
TOTAL	121	100,0

\* Síndrome do pânico, depressão, ansiedade, esquizofrenia e/ou epilepsia.



No presente estudo, várias gestantes apresentaram algum fator de risco que poderia culminar na HPP, dentre eles: idade menor que 20 anos e maior que 35 anos (37,5%); multiparidade (68,1%), gemelaridade (4,2%), parto induzido (1,4%), distúrbios do líquido amniótico (2,8%), macrossomia fetal (12%), trabalho de parto prematuro (13,9%), anemia gestacional ou plaquetopenia (6,9%), distúrbios hipertensivos (36,1%), corioamnionite (1,4%), descolamento de placenta (1,4%), obesidade (15,3%); parto associado a infecção uterina (1,4%), distócias de progressão (2,8%), além da realização de parto normal em 47,2% das gestantes.

## DISCUSSÃO

A hemorragia é uma das principais causas evitáveis de morte materna.<sup>(12)</sup> Quando diagnosticada uma HPP, paralelamente à investigação da causa, procede-se à realização da massagem uterina e administração de ocitócitos, seguido de compressão uterina bimanual, revisão do canal de parto para reparo de lacerações, se presentes, e curetagem uterina. Se necessário, há a infusão de cristalóides e transfusão de hemoderivados. Caso essas medidas não sejam suficientes, devem ser realizados outros métodos rapidamente, como tamponamento uterino, embolização transarterial, ligadura de artérias uterinas e sutura de B-Lynch. Como último recurso deve ser realizada a histerectomia. Quanto mais postergadas as ações para controle da hemorragia, maior a perda sanguínea e consequentemente o risco de coagulopatia, podendo levar a histerectomia, aumento da morbidade, choque hipovolêmico e óbito materno.<sup>(2)</sup>

Como medicamento ocitócito, a primeira linha para tratamento da HPP, conforme revisões sistemáticas e ensaios clínicos duplo-cegos, é a ocitocina intravenosa.<sup>(13-15)</sup> A ergometrina também possui um efeito adequado na contratilidade uterina, entretanto apresenta efeitos secundários como náuseas e vômitos e é contraindicada para gestantes hipertensas e com problemas cardíacos, o que a torna segunda escolha (devido a seu efeito alfa-adrenérgico com possível elevação da pressão arterial).<sup>(7,16)</sup> Nesse sentido, o misoprostol atua como terceira escolha de tratamento, quando o uso de ocitocina e de metilergometrina não tiverem cessado o sangramento. Caso, a hemorragia persista, é necessária a intervenção cirúrgica.<sup>(2)</sup>

Em locais com poucos recursos de saúde pública, o misoprostol apresenta diversas vantagens quando comparado à ocitocina, pois é de fácil administração, menor custo, é termoestável e apresenta reações adversas contornáveis a baixas doses.<sup>(17)</sup> O uso de misoprostol para tratamento de HPP (na quantidade de 800 µg), pode causar hiperpirexia (1%-14%), calafrios (37%-47%) e febre (22%-44%).<sup>(2,14,18,19)</sup> Estas reações dependem da dose administrada, sendo a dose ótima 800 µg.<sup>(7,14,18,19)</sup> No presente estudo, não foram relatadas reações adversas após o uso de misoprostol, mesmo naquelas gestantes que ultrapassaram 800 µg.

Dados da literatura indicam que aproximadamente dois terços das gestantes não apresentam nenhum fator de risco ou histórico que possa estar associado ao desenvolvimento da HPP.<sup>(20)</sup> Porém, são citados alguns fatores que predis põem a HPP, para os quais há a necessidade de maior vigilância durante o ciclo gravídico-puerperal, como multiparidade, condições que levam à fadiga uterina (parto prolongado, induzido ou acelerado), distúrbios do líquido amniótico (polidrâmnia, corioamnionite), situações de hiperdistensão uterina (macrossomia fetal, gemelaridade), trabalho de parto prematuro, anemia gestacional e distúrbios de coagulação, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro e/ou retirada manual da placenta, obesidade, parto prolongado associado a infecção uterina, HPP em gestações anteriores, distócias, mulheres com idade menor que 20 anos e acima de 35 anos ou a inabilidade de contrair o músculo uterino devido ao uso de tocolíticos ou anestesia geral.<sup>(4,10,12,21,22)</sup>

Também devem ser consideradas as gestantes com síndrome hipertensiva, como doença hipertensiva específica da gestação, hipertensão e eclâmpsia, e aquelas com presença de infecções que podem culminar em HPP.<sup>(23,24)</sup>

Quando relacionado ao parto, as chances de hemorragia são menores nos partos finalizados em cesariana eletivas comparados aos partos vaginais e as cesáreas de emergência.<sup>(25)</sup> Em relação à mortalidade materna e à ocorrência de hemorragia grave, 96,3% das gestantes apresentam pelo menos um dos fatores de risco citados.<sup>(26)</sup>

Em relação à causa da HPP no presente estudo, algumas mulheres apresentaram hemorragia secundária, que ocorre normalmente devido a atonia uterina secundária à presença de fragmentos placentários e/ou infecção, sendo a recomendação de tratamento semelhante ao da HPP primária (uso de ocitócitos e, no caso de infecção, de antibióticos). Para as demais causas identificadas no

estudo, a recomendação é que o tratamento inicial deve ser baseado na atonia uterina (já que é a principal causa de HPP), enquanto procede-se a revisão do trajeto do parto em busca de lacerações e de placenta e suas membranas, a fim de determinar a causa e, se necessário, redirecionar para o correto tratamento da hemorragia.<sup>(27)</sup>

Todas as variáveis que podem influenciar e predispor à HPP devem ser avaliadas, permitindo prever e realizar intervenções profiláticas durante a gestação e a assistência ao parto. Nesse contexto, as consultas e o acompanhamento do pré-natal têm um valor fundamental.<sup>(21)</sup> O Ministério da Saúde preconiza o número mínimo de seis consultas de pré-natal para cada gestante. A OMS, por sua vez, recomenda oito consultas para que haja redução da mortalidade perinatal e melhore o contato da gestante com os serviços de saúde.<sup>(28,29)</sup> No presente estudo, a maioria das gestantes teve mais que seis consultas de pré-natal, enquanto aproximadamente 14% tiveram menos do que cinco consultas.

A administração profilática de um uterotônico logo após o nascimento do bebê também auxilia na redução do risco de HPP. A OMS e FIGO recomendam o uso de ocitocina intravenosa para essa finalidade em todas as gestantes, a qual é capaz de evitar no mínimo metade dos casos de HPP, além de reduzir sua gravidade.<sup>(2,7,10)</sup> Apesar de haver recomendações do uso de misoprostol para profilaxia, no hospital em estudo não havia protocolo de uso estabelecido para esta finalidade, uma vez que havia outros ocitócitos disponíveis (ocitocina e ergometrina) e com maiores evidências para serem usados como primeira linha de tratamento.<sup>(2,30)</sup>

A taxa de sucesso encontrada com o uso de misoprostol para controle da HPP foi relativamente alta (84,7%). Porém, deve-se observar que, em muitas pacientes, o medicamento foi utilizado somente como terceira opção, tendo seus efeitos somados aos dos outros ocitócitos administrados. Nos 13 casos em que foi utilizado isoladamente, teve uma taxa de sucesso de 92,3% no controle da hemorragia. Esses resultados corroboram outros estudos, como um de coorte realizado em três hospitais da Nigéria, no qual foram administrados 800 µg de misoprostol sublingual em mulheres com HPP causada por atonia uterina e não expostas a outros ocitócitos durante o terceiro estágio do trabalho de parto. O estudo demonstrou uma eficácia do misoprostol de 85% ao cessar o sangramento em 20 minutos após a sua administração.<sup>(31)</sup> Um ensaio duplo-cego de não inferioridade

realizado com 978 mulheres não expostas a ocitócitos profiláticos e com HPP primária, mostrou uma taxa de sucesso de 90% com o uso de 800 µg de misoprostol (n=488) e de 96% com o uso de ocitocina (n=490) para tratamento da hemorragia.<sup>(14)</sup>

## CONCLUSÃO

A HPP continua impactando negativamente nos custos do sistema de saúde por meio da morbimortalidade materna, das internações hospitalares prolongadas, da necessidade de transfusões sanguíneas e de procedimentos cirúrgicos que podem levar à perda da função reprodutiva. Estes custos não são somente financeiros, mas também representam danos sociais.

Assim, o conhecimento das recomendações baseadas em evidências, a existência de uma equipe de profissionais treinados e envolvidos na assistência e o acesso a medicações ocitócitas para a profilaxia e manejo da HPP, contribuem de maneira positiva para a redução da morbimortalidade materna.

Ficou evidente a falta de uniformização das ações médico-assistenciais no tratamento da HPP no estabelecimento do estudo. Nesse ponto, a padronização e a aderência a protocolos assistenciais atualizados representam um caminho a ser seguido.

Apesar do pequeno número de casos estudados, os dados obtidos podem servir como um espelho da qualidade do atendimento e das ações assistenciais prestadas às gestantes. Nessa perspectiva, a inclusão do misoprostol para o tratamento da HPP no hospital maternidade ofereceu uma nova alternativa para o manejo no terceiro estágio do parto, melhorando a segurança e reduzindo os possíveis danos às gestantes, uma vez que os resultados obtidos referentes à taxa de sucesso com o uso desse medicamento demonstraram que sua efetividade foi extremamente positiva para essa finalidade, sem apresentar relatos de reações adversas. Além disso, deve-se considerar que a HPP é um grave problema de saúde pública, e este medicamento se torna uma alternativa extremamente viável devido ao seu baixo custo, facilidade de administração, estabilidade físico-química, além de uma opção farmacológica adicional nos casos de falha dos primeiros procedimentos adotados para o controle da hemorragia, que incluem o uso da ocitocina e da ergometrina.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS, Organização Mundial da Saúde. Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto. Biblioteca da OMS: 2014.
2. SOUZA, M. L. et al. Mortalidade materna por hemorragia no Brasil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, v. 21, n. 3, 2013.
3. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, Gulmezoglu AM. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (6): 999-1012.
4. Frass KA. Postpartum hemorrhage is related to the hemoglobin levels at labor: observational study. *Alexandria J Med*. 2015;51(4):333–337.
5. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1):CD003249.
6. FIGO, Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia e Conferência International das Parteiras (ICM). Prevention and Treatment of Post-partum Haemorrhage: New Advances for Low Resource Settings. Joint Statement by ICM and FIGO. The Hague and London: ICM and FIGO; 2006.
7. FIGO, Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia. Tratamento de hemorragia pós-parto com misoprostol. Londres, Reino Unido: mai 2012.
8. OMS, Organização Mundial da Saúde. Executive Summary: Report of the 20th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Geneva: WHO; Abr 2015.
9. Brasil. Secretaria de Vigilância Sanitária. Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial. Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998.
10. Febrasgo, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Orientação Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério. Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia, 2010.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Área Técnica de Saúde da Mulher. Protocolo Misoprostol. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.
12. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006 Apr 1;367(9516):1066-74.

13. Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Shakur H, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Feb 13; 2: CD003249.
14. Winikoff B, Dabash R, Durocher J, Darwish E, Nguyen TN, León W, Raghavan S, Medhat I, Huynh TK, Barrera G, Blum J. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2010; 375 (9710): 210-216.
15. Hofmeyr GJ, Glümezoglu A M, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 7, 2015.
16. PATH (Program for Appropriate Technology in Health) - Preventing postpartum hemorrhage: managing the third stage of labour, 2001, OUTLOOK, Volume 19, Number 3.
17. Wannmacher L. Misoprostol na hemorragia pós-parto: salvando vidas. *Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica* ISBN: 978-85-7967-108-1 Vol. 1, Nº 13 Brasília, ago 2016.
18. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2010;375(9710):217–223.
19. Durocher J, Bynum J, León W, Barrera G, Winkoff B. Febre alta após a administração pós-parto de misoprostol sublingual. *BJOG* 2010; 117:845-52.
20. Sousa MH, Cecatti JG, Hardy EE, Serruya SJ: Severe maternal morbidity (near miss) as a sentinel event of maternal death. An attempt to use routine data for surveillance. *Reprod Health*. 2008, 5: 6.
21. Baggieri RAA, Vicente GS, Santos JA, Cabalero MHC, Barbosa HM, Santos RS, et al. Hemorragia pós-parto: prevenção e tratamento. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2011;56(2):96-101.
22. Victora CG, Aquino EML, Leal MC, Monteiro CA, Barros FC, Szwarcwald CL. Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios. *Lancet [Internet]*. 2011
23. Ruiz MT, Azevedo CT, Ferreira MBG, Mamede MV. Associação entre síndromes hipertensivas e hemorragia pós-parto. *Rev Gaúcha Enferm*. 2015; 36(esp):55-61

24. ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Obstet Gynecol 2006; 108(4): 1039-47.
25. Visco AG, Viswanathan M, Lohr KN, Wechter ME, Gartlehner G, Wu JM, et al. Cesarean delivery on maternal request - maternal and neonatal outcomes. Obstet Gynecol. 2006;108:1517–1529.
26. Rossen J, Okland I, Nilsen OB, Eggebo TM. Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions? Acta Obstet Gynecol Scand 2010;89:1248–1255.
27. Hoveyda F, MacKenzie IZ. Secondary postpartum haemorrhage: incidence, morbidity and current management. BJOG 2001; 108(9): 927-930
28. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Departamento de atenção básica. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: MS; 2013
29. OMS, Organização Mundial da Saúde. Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience; 2016. Disponível em: <[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/)>. Acesso em: 10/04/2018.
30. Tewatia R, Rani S, Srivastav U, Makhija B. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. Arch Gynecol Obstet 2014; 289 (4): 739-742.
31. Okonofua FE, Ogu RN, Akuse JT, Ujah IA, Galadanci HS, Fabamwo AO. Assessment of sublingual misoprostol as first-line treatment for primary post-partum hemorrhage: results of a multicenter trial. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(3):718–722.



## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral o medicamento misoprostol se mostrou como uma alternativa segura e eficaz para suas principais indicações: tratamento do aborto retido ou incompleto, seja através do amolecimento cervical prévio à curetagem ou aspiração intrauterina, ou através do esvaziamento uterino; aborto previsto em lei; e tratamento da hemorragia pós-parto.

Do ponto de vista do uso de misoprostol na indução do trabalho de parto vaginal com o feto vivo e redução do número de cesáreas no hospital em estudo, a efetividade deste medicamento não correspondeu à esperada. Nesta questão, deve-se considerar que a não redução nos procedimentos cesarianos, pode ter ocorrido devido à resistência de administração contínua dos agentes de amadurecimento cervical quando não houve a progressão do parto de acordo com o esperado e à possibilidade de oferta de realização do parto cesárea à gestante em contrapartida a continuidade da indução do parto vaginal. Este fato é confirmado principalmente pela maioria das gestantes ter feito uso de somente um comprimido de misoprostol, quando poderiam ter sido administrados até oito comprimidos no período de 48h. Essas supostas falhas de indução, como as relatadas, conduziram à cesárea. Conforme descrito no documento “prevenção da primeira cesariana”, raramente a falha da indução deveria ser justificativa para uma cesariana (SPONG, et al., 2012). Provavelmente maior paciência no primeiro e segundo estágios do trabalho de parto levariam a menores taxas de cesárea.

Na análise do impacto na redução de cesáreas, deve-se considerar que os diversos estudos já publicados possuem múltiplos fatores associados, como diferentes idades gestacionais, paridades, idades e comorbidades maternas, entre outros, que podem influenciar no desfecho final da indução e seu impacto no número de cesáreas. O atual estudo aborda, de maneira geral, todas as gestantes atendidas, com as mais diversas condições clínicas apresentadas durante a gestação, sem ainda avaliar o estado cervical (índice de Bishop), podendo ocasionar fatores de confundimento. Assim, a multiplicidade de fatores torna difícil verificar se a taxa de cesárea na presente pesquisa foi influenciada pela indução do parto ou pelas condições da gestante em si.

Há, portanto, a necessidade de evidências que possam identificar grupos de mulheres com características propícias à indução de trabalho de parto pelo



misoprostol e a um melhor prognóstico de parto vaginal. Estas informações poderiam guiar de maneira mais efetiva os procedimentos, concentrando os esforços e os recursos nas gestantes com melhor previsão de resposta, além de minimizar o sofrimento para a mãe e o conceito.

Quanto à descrição clínica e epidemiológica do uso do misoprostol, o presente estudo fornece informações dos 24 meses que sucederam a implantação deste medicamento em um hospital e maternidade. Os resultados podem auxiliar os gestores de saúde para o planejamento de ações e o desenvolvimento de programas e políticas estratégicas necessárias para garantir a implementação de intervenções eficazes. Estas intervenções poderiam reduzir a morbimortalidade materna e perinatal, o risco de internamentos prolongados, de transfusões sanguíneas e consequente aumento dos custos hospitalares, seja por permitir um rápido e adequado manejo da HPP, do aborto e da indução do trabalho de parto com o feto vivo, além de poder reduzir outras possíveis complicações, que podem levar até mesmo à perda da função reprodutiva, causando um custo não somente financeiro, mas também danos de cunho social. Além disso, os dados desse estudo podem servir como um espelho da qualidade do atendimento e das ações assistenciais prestadas às gestantes.

A introdução do misoprostol no hospital em questão foi o primeiro passo para seguir a recomendação da OMS (OMS, 2013). O principal propósito era substituir o uso da dilatação e curetagem para manejo dos abortamentos pelo uso de misoprostol seguido da aspiração manual intra-uterina. Além disso, caminha em direção às diretrizes de um abortamento mais humanizado com a possibilidade de discussão e preferência da gestante pelo método a ser utilizado. Também se mostra como uma opção em busca de concretizar os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, propostos pela ONU (Organização das Nações Unidas), que tem como uma de suas metas a redução das taxas de hemorragia, por meio do aprimoramento dos cuidados da saúde das gestantes durante o período gestacional e do parto, a fim de prevenir e tratar a HPP e reduzir as taxas de morbimortalidade materna. (OMS, 2013).

Deve-se considerar ainda que o crescente aumento de cesarianas, o manejo adequado do aborto e a HPP são um grave problema de saúde pública, e este medicamento se torna uma alternativa extremamente viável devido ao seu baixo

custo, facilidade de administração e estabilidade físico-química quando comparado a outros medicamentos para as mesmas finalidades.

Entretanto, outras pesquisas devem ser realizadas a fim de complementar as evidências aqui geradas sobre as diferentes indicações e usos terapêuticos do misoprostol, verificando também o impacto na redução dos custos de tratamento das pacientes nas diferentes condições de uso: aborto incompleto ou retido, HPP e parto induzido.

## REFERÊNCIAS

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Technical Bulletin n° 176 January 1993: **Diagnoses and management of fetal death. International Journal of Gynecology & Obstetrics**. V. 42, p. 291-9, 1993.

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion – **Induction of labor with Misoprostol**. Int J Gynecol Obstet, 69:77-8, 2000.

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. **Content of a Complete Routine Second Trimester Obstetrical Ultrasound examination and Report**. Washington: Management of postterm pregnancy. 2004 [atualizado em 2009].

ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin N°. 107. **Induction of labor**. Obstet Gynecol. 2009;114:386-97.

AHLUWALIA, A., et al.. **Novel mechanisms and signaling pathways of esophageal ulcer healing: the role of prostaglandin EP2 receptors, cAMP, and pCREB**. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology. 2014;307(6):G602-G610.

ALFIREVIC, Z. **Oral misoprostol for induction of labour**. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003.

ALFIREVIC, Z., HOWARTH, G., GAUSSMANN, A. **Oral misoprostol for induction of labour with a viable fetus (Cochrane Review)**. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2004. Oxford: Update Software.

ALFIREVIC, Z., KEENEY, E., DOWSWELL, T. et al. **Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis**. Health Technol Assess. 2016;20(65):1-58.

ALVES, N. D. C., et al. **Pharmacoeconomy: an indispensable tool for the rationalization of health costs**. Braz J Pharm Sci 2011; 47 (2): 231-240.

AMORIM, M, M. R., et al. **Fatores de risco para macrossomia em recém-nascidos de uma maternidade-escola no nordeste do Brasil**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. Vol.31 n°5 Rio de Janeiro: mai 2009.

ANDERSON, J. M.; ETCHES, D. **Prevention and management of postpartum hemorrhage**. Am Fam Physician. 2007; 15; 75:875-82.

ARCANJO, F.C. N. et al. **Uso do misoprostol em substituição à curetagem uterina em gestações interrompidas precocemente**. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Jun 2011, vol.33, no.6, p.276-280.

BAGGIERI, R. A. A. et al. **Hemorragia pós-parto: prevenção e tratamento**. Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2011;56(2):96-101.

BALDONI, A. O. et. al. **A farmacoepidemiologia no Brasil: estado da arte da produção científica.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, vol 9, nº 1, p. 78-88, jan./jul. 2011

BANKS, A.; NORRIS, A. **Massive haemorrhage in pregnancy.** Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 2005; 5:195-8.

BARBOSA, R.M.; ARILHA, M.A. **Experiência Brasileira com o Cytotec.** Rev Estud Fem 1993; 1(2):408-417.

BELL, R. et al. **Trends i the cause of late fetal death, 1982-2000.** International Journal of Obstetrics & Gynaecology, v. 111, n. 12, p. 1400-7, 2004.

BLUM, J., et al. **Tratamento de hemorragia pós-parto com misoprostol sublingual versus oxitocina em mulheres recebendo oxitocina profilática: um estudo duplamente cego, aleatório, sem inferioridade.** Lancet 2010; 375:217-23.

BOULET, S. L., et al. **Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk.** Am J Obstet Gynecol. 2003;188(5): 1372-8.

BOULVAIN, M., el al. **Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial.** Lancet 2015; 385: 2600–05.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. **Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras providências.** Brasília: Anvisa; 1973.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.** Brasília: Anvisa; 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria SVS/MS nº 06, de 29 de janeiro de 1999. **Aprova a Instrução Normativa da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.** Brasília: Anvisa; 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RE nº911, de 24 de março de 2006. **Determina a suspensão em todo território nacional, publicidades veiculadas em fóruns de discussões, murais de recados e sítios na Internet de medicamentos à base de Misoprostol.** Brasília: Anvisa; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE n.º 1.050, de 06 de abril de 2006. **Determina a suspensão em todo território nacional das publicidades dos medicamentos a base de misoprostol divulgados em meio eletrônico.** Brasília: Anvisa; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 1.534/2011, de 11 de abril de 2011. **Anvisa proíbe a propaganda de medicamentos à base de misoprostol**. Brasília: Anvisa; 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão de cidadania e reprodução. **Aborto medicamentoso no Brasil**. 1º ed., São Paulo: Oficina Editorial, 2010a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Atenção Humanizada ao Abortamento: norma técnica**. 2º ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Norma Técnica - Prevenção e Tratamento dos agravos Resultantes da Violência Sexual Contra Mulheres e Adolescentes** 3º ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, Área Técnica de Saúde da Mulher. **Protocolo Misoprostol**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Aborto e saúde pública no Brasil: 20 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2010**. Série B. Textos Básicos de Saúde. 7º edição. Brasília: 2010b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2017**. 1º Edição. Brasília: 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Portaria nº. 3916/98 GM - **Política Nacional de medicamentos**. Secretaria de Políticas de Saúde. Brasília:1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Parto, aborto e puerpério: assistência humanizada à mulher**. Brasília: 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. **Aprova o Regulamento Técnico sobre Substâncias e Medicamentos Sujeitos a Controle Especial**. Portaria n. 344, de 12 de maio de 1998.

BREATHNACH, F; GEARY, M. **Uterine atony: definition, prevention, nonsurgical management, and uterine tamponade**. Semin Perinatol. 2009; 33(2):82-7

BUGALHO, A.; BIQUE, C.; ALMEIDA, L.; FAÚNDES, A. **The effectiveness of intravaginal misoprostol (Cytotec) in inducing abortion after eleven weeks of pregnancy**. Studies in Family Planning, 24(5):319-323, 1993.

BYGDEMAN, M. **Pharmacokinetics of prostaglandins**. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2003;17 (5):707-16

CASTRO, L. C. **Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina**. Divulg. saúde debate; (18):87-92, jun. 1997.

CHIOSI, G., VEROCCI, G., VENTURINI, P., FACCHINETTI, F. **Changes in cervical nitric oxide concentration correlate with Bishop score and cervical length modifications in prostaglandin E2-mediated induction of labor**. J Soc Gynecol Investig 2006;13(3):203-8.

CHISWICK M.L. **Commentary on current World Health Organization definitions used in perinatal statistics**. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93:1236-8.

CFM, Conselho Federal de Medicina. **Dispõe sobre o diagnóstico de anencefalia para a antecipação terapêutica do parto e dá outras providências. Resolução CFM nº 1.989/2012**. Diário Oficial da União, 14 mai 2012, Seção I, p. 308 e 309.

COELHO, H. L. L. et al. **Selling abortifacients over the counter in pharmacies in Fortaleza, Brazil**. Lancet 1991; 338:247.

COELHO, H.L.L. **Misoprostol and ilegal abortion in Fortaleza, Brazil**. Lancet 1993; 341:1261-3.

COELHO, H.L.L. et al. **Misoprostol: the experience f women on Fortaleza, Brazil**. Contraception 1994; 49:101-110.

CUNHA, A. C. **Indução do trabalho de parto com o feto vivo**. FEMINA, setembro 2010. Vol 38 nº9.

DA SILVA, D.P.T, KNOP, F.P., MENGUE, S.S. **Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis**. Reprod Toxicol. 2006;22(4):666-71

DA SILVA, F. P. R., et. al. **Misoprostol: Propriedade gerais e uso clínico**. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.6, n.4, Pub.3, outubro 2013.

DINIZ, D. **Aborto e saúde pública: 20 anos de pesquisas no Brasil**. Brasília: UnB; Rio de Janeiro: UERJ, 2008. 313p.

DUROCHER, J., et al. **Febre alta após a administração pós-parto de misoprostol sublingual**. International Journal of Gynecology and Obstetrics: 2010; 117:845-52.

EGARTER, C.H., HUSSLEIN, P.W., RAYBURNE, W.F. **Uterine hyper-stimulation after low-dose prostaglandin E2 therapy: tocolytic treatment in 181 cases**. Am J Obstet Gynecol 1990;163:794-6.

EIKELDER, M. L., et al. **Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): a multicentre randomised controlled non-inferiority trial**. Lancet 2016; 387: 1619–28

Febrasgo, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Orientação Assistência ao Abortamento, Parto e Puerpério.** Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia: 2010.

FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics. **Prevention and Treatment of Post-partum Haemorrhage: New Advances for Low Resource Settings.** Joint Statement by ICM and FIGO. The Hague and London: ICM and FIGO; 2006.

FIGO. International Federation of Gynecology and Obstetrics. **Tratamento de hemorragia pós-parto com misoprostol.** Londres, Reino Unido: mai 2012.

FILHO, A. G. S.; ANDRADE, V. M.; MIRANDA, V. R. **O uso do misoprostol para indução do parto de feto vivo.** Femina, vol 37, nº8, ago 2009.

FLASOG. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. **Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología.** Santa Cruz, Bolivia: Industrias Gráficas Sirena, 2005.

FLASOG. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. **Uso de misoprostol en obstetricia y ginecología.** 2nd edición. EUA: Ipas, Marzo, 2007.

FLASOG. Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. **Uso de Misoprostol en obstetricia y ginecología.** Terceira edição: maio, 2013.

FRASS, K.A. **Postpartum hemorrhage is related to the hemoglobin levels at labor: observational study.** Alexandria J Med. 2015;51(4):333–337

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.** 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GABBE, S. G. et al. **Obstetrics: normal and problem pregnancies.** 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2007. chap. 37.

GILSTROP, M. et al. **Induction of labor — Pharmacology methods.** Seminars in Perinatology 39, 2015, 463 – 465.

HAAK, H. **Padrões de consumo de medicamentos em dois povoados da Bahia (Brasil).** Rev Saúde Pública, São Paulo, v.23, n. 2, p.143-151, 1989.

HOFMEYR, G.J.; GULMEZOGLU, A.M., ALFIREVIC, Z. **Misoprostol for induction of labour: a systematic review.** Br J Obstet Gynaecol. 1999;106:798–803.

HOFMEYR, G.J.; GULMEZOGLU, A.M. **Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.** Cochrane Database of Systematic Reviews, 2003.



IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/pesquisas/pns/default.asp>. Acesso: 04 set 2016.

KARIM, S.M. et al. **Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F2-alpha-induction of labour**. Br Med J 1968;4:621-3.

LEVENO, K. J., et al. **Abortamento**. In: Manual de Obstetrícia de Williams. 21 ed., Porto Alegre: Artmed; 2005.p54-64.

LOKIGAMAGE, A.U., SULLIVAN K.R., NICULESCU, I., et al. **A randomized study comparing rectally administered misoprostol versus Syntometrine combined with an oxytocin infusion for the cessation of primary post partum hemorrhage**. Acta Obstet Gynecol Scand. 2001;80(9):835–839.

MACEDO, R. M., ÁVILA, I., GONÇALVES M. M. **Estudo comparativo entre misoprostol e placebo para o amadurecimento cervical e indução do parto**. Rev Bras Ginecol Obstet. 1998;20(8):457-62.

MADI, J. M., et al. **Fatores maternos e perinatais relacionados à macrosomia fetal**. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(4):232-7.

MARGULIES, M.; PEREZ, G. C.; VOTO, L. S. **Misoprostol to induce labor**. Lancet 1991; 339:64.

MARIANI NETO, et al. **Uso do misoprostol para indução do parto com feto morto**. Rev. Paul. Med. 105(6). Nov-Dez 1987.

MCMASTER, K. et al. **Balancing the efficacy and safety of misoprostol: a meta-analysis comparing 25 versus 50 micrograms of intravaginal misoprostol for the induction of labour**. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: 2014.

MECKSTROTH, K.R., WHITAKER A.K., BERTISCH S., GOLDBERG A.B., DERNEY P.D. **Misoprostol administered by epithelial routes: Drug absorption and uterine response**. Obstet Gynaecol. 2006;108(3 Pt 1):582-90.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. **A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos**. Rev. Bras. Cienc. Farm. 2006, vol.42, n.4, pp.475-485.

MORAES FILHO, O. B., CECATTI, J. G., FEITOSA, F. E. L. **Métodos para indução do parto**. Revista brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 27, n. 8, p. 493-500, 2005.

MOUSA, H. A.; ALFIREVIC, Z. **Treatment for primary postpartum haemorrhage**. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1):CD003249.

MOUSA, H.A., BLUM ,J., ABOU, E.I., SENOUN, G., SHAKUR, H., ALFIREVIC Z. **Treatment for primary postpartum haemorrhage**. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Feb 13;(2):CD003249.



MOZURKEWICH, E. et al. **Indications for induction of labour: a best-evidence review**. BJOG. 2009;116(5):626-36.

NEME, B. **Fisiopatologia da dequitação**. In: Neme B. Obstetrícia básica. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2005. p.731-45.

OLIVEIRA, J. **Código Penal**. 25ª edição. São Paulo: Saraiva. 1987. 486p.

OLIVEIRA, N.S.C.; XAVIER, M. F.; ARAUJO, P. S. **Análise do perfil de utilização de medicamentos em uma unidade de saúde da família, Salvador, Bahia**. Universidade do Estado da Bahia – UNEB. Rev Ciênc Farm Básica Aplicada, 2012;33(2):283-289.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Public health aspects of low birth weight: third report of the Expert Committee on Maternal and Child Health**. Geneva: World Health Organization; 1961. (WHO Technical Reporter Service, 217).

OMS, Organização Mundial da Saúde. **The Importance of Pharmacovigilance: Safety Monitoring of Medicinal Products' World Health Organization** [Internet]. 2002, p. 1–48. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a7564\\_6.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/a7564_6.pdf)>. Acesso em: 25 set 2017.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Introduction to drug utilization research**. WHO International Working Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services, 48p, 2003a.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Glossary of Terms**. World Health Organization, 2003b. Disponível em: <[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/interagency\\_manual\\_on\\_RH\\_in\\_refugee\\_situations/a3.pdf](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/interagency_manual_on_RH_in_refugee_situations/a3.pdf)>. Acesso em: 03 maio 2017.

OMS, Organização Mundial de Saúde (OMS). **How to investigate the use of medicines by consumers**. Genebra: World Health Organization, 98p, 2004.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Departamento de Saúde Reprodutiva e Investigação. **Aclaración sobre la postura de la OMS respecto del uso del misoprostol en la comunidad para reducir la mortalidad materna**. Genebra: OMS; 2010.

OMS, Organização Mundial da Saúde.. **WHO recommendations for induction of labour**. 2011. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf). Acesso em: 24 abr 2016.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Abortamento seguro: Orientação técnica e de políticas para sistemas de saúde**. Segunda edição: 2013.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Recomendações da OMS para a prevenção e tratamento da hemorragia pós-parto**. Biblioteca da OMS: 2014.

OYELESE, Y. et al. **Postpartum hemorrhage**. Obstet Gynecol Clin North Am. 2007; 34:421-41.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Caderno de atenção ao pré-natal alto risco**. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/pdf5.pdf>>. Acesso em: 30 out 2017.

PELICIONI, A. F. **Padrão de consumo de medicamentos em duas áreas da Região Metropolitana de São Paulo, 2001-2002**. São Paulo, 2005.

PONMALAR, J., et al. **Randomized double-blind placebo controlled study of preinduction cervical priming with 25 lg of misoprostol in the outpatient setting to prevent formal induction of labour**. Arch Gynecol Obstet (2017) 295:33–38.

PRATA, N., WEIDERT, K.. **Efficacy of misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage: current knowledge and implications for health care planning**. International Journal of Women's Health (2016), 8, 341–349.

PROSTOKOS/**misoprostol: comprimido vaginal**. Cleverson Luiz dos Santos Vigo. Pernambuco: Hebron, 2001. Bula de remédio.

RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Artmed Editora. São Paulo, SP: 2010.

REYNOLDS, J. E. F. Martindale **The extra farmacopeia**. 31° ed., Royal Pharmaceutical Society, London: 1996, p. 1446-1447.

ROZENFELD, S.; VALENTE, J. **Estudos de utilização de medicamentos – considerações técnicas sobre coleta e análise de dados**. Rio de Janeiro-RJ Epidemiologia e Serviços de Saúde 2004; 13(2) : 115 – 123.

SANCHEZ, A. M. L. **Caracterización de las pacientes con hemorragia uterina puerperal en las que se utilizó misoprostol**. Revista Cubana Obstetricia Ginecologia vol.40 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. 2014

SANCHEZ-RAMOS L., KAUNITZ A.M., DELKE, I. **Labor induction with 25 µg versus 50 µg intravaginal misoprostol: a systematic review**. Obstet Gynecol. 2002;99(1): 145-51.

SANTOS, L. C et al. **Obstetrícia, Diagnóstico e tratamento**. Rio de Janeiro: MEDSI, Editora Médica e Científica Ltda. 1998, pag 553-58.

SEDGH, G. et al. **Abortions incidence between 1990 and 2014: global, regional, and sub-regional levels and trends**. Lancet, 2016; vol.388, n° 10041, p.258:267.

SIH/SUS. **Sistema de Internações Hospitalares**. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Ministério da Saúde. Disponível em :<<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 07 nov 2017.

SILVA, F.P.R.; RAMOS, M.S.R.; PARTATA, A.K. **Misoprostol: Propriedades Geral e Uso Clínico**. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.6, n.4, Pub.3. 2013.

SILVA, S. H. et. al. **O Perfil de uso do misoprostol no estado do Rio de Janeiro (RJ)**. Rio de Janeiro, 2015.

SIMÕES, M. J. S.; FARACHE FILHO, A. **Consumo de medicamentos em região do estado de São Paulo (Brasil)**. Rev Saúde Pública, São Paulo, v. 22, n.6, p. 494-499, 1988.

SIM/SUS. **Sistema de Informações sobre Mortalidade**. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Ministério da Saúde. Disponível em <<http://www.datasus.gov.br/catalogo/sim.htm>>. Acesso em 07 nov 2017.

SINASC/SUS. **Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos**. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em 07 nov 2017.

SOUZA, A. S. R., AMORIM, M.M.R., COSTA, A.A.R. **Farmacocinética e farmacodinâmica do misoprostol em Obstetrícia**. AFEMINA, dezembro 2009 | vol 37 | nº 12.

SOUZA, A. S. R. et al. **O uso de misoprostol para a indução do trabalho de parto**. FEMINA, março 2010, vol 38, nº 3.

SOUZA, P. C. P. **Can the Induction of Labor with Misoprostol Increase Maternal Blood Loss?** Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39:53–59.

SPONG, et al. **Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop**. Obstet Gynecol 2012;120:1181–93.

STEPHENSON, M. L.; WING, D. A. **A novel misoprostol delivery system for induction of labor: clinical utility and patient considerations**. Review. Drug Design, Development and Therapy: 22 april 2015.

STROM, B.L. What is Pharmacoepidemiology? In: Strom B.L. (Ed.) **Pharmacoepidemiology**. 3rd ed. Chichester (UK): JohnWiley & Sons Ltd. 2005.

TANG, O.S., GEMZELL-DANIELSSON, K. **Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects**. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2007; 99, S160 – S167.

TOURINHO, F. S. V.; BUCARETCHI, F.; STEPHAN, C.; CORDEIRO, R. **Farmácias domiciliares e sua relação com a automedicação em crianças e adolescentes**. J Pediatr (Rio Jan.). 2008;84(5).

TOURINHO, A. B.; REIS, L. B. S. M. **Peso ao Nascer: Uma Abordagem Nutricional**. Com. Ciências Saúde. 2013; 22(4):19-30.

VAISANEN-TOMMISKA, M., MIKKOLA, T.S., YLIKORKALA, O. **Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in non pregnant women.** Am J Obstet Gynecol 2005;193(3 Pt 1):790-6

WINKOFF, B, et al. **Tratamento da hemorragia pós-parto com misoprostol sublingual versus oxitocina em mulheres não expostas à oxitocina durante o trabalho de parto: um estudo duplamente cego, sem inferioridade, aleatório.** Lancet 2010;375:210-16.

YANG, Y.; STRUM, D. W. **Compreendendo a farmacoepidemiologia.** Tradução de Celeste Inthy. 1º Edição. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda., 2013.

ZORDO, Silvia. **The biomedicalisation of illegal abortion: the double life of misoprostol in Brazil.** História, Ciências, Saúde – Manguinhos, Rio de Janeiro, v.23, n.1, jan.-mar. 2016, p.19-35.

ZUGAIB, M. et. al. **Obstetrícia.** Barueri, SP: Malone, 2008. 1348 p.

## APÊNDICE 1 - DADOS ADICIONAIS SOBRE O USO GERAL DO MISOPROSTOL NO HOSPITAL

TABELA 1 – USO MENSAL DO MISOPROSTOL NAS GESTANTES ATENDIDAS ENTRE JULHO DE 2015 E JUNHO DE 2017 NO HOSPITAL EM ESTUDO

Uso do Misoprostol			
Ano	Mês	Total	Média ± DP
<b>2015</b>	jul	31	
	ago	22	
	set	20	
	out	22	
	nov	15	
	dez	26	
	Total	136	22,67 ± 5,4
<b>2016 1º semestre</b>	jan	21	
	fev	21	
	mar	32	
	abr	30	
	mai	34	
	jun	43	
	Total	181	30,16 ± 8,4
<b>2016 2º semestre</b>	jul	30	
	ago	36	
	set	33	
	out	31	
	nov	17	
	dez	29	
	Total	176	29,33 ± 6,5
<b>2017</b>	jan	38	
	fev	20	
	mar	33	
	abr	48	
	mai	41	
	jun	44	
	Total	224	37,33 ± 4,0
Total Geral		717	

FONTE: A autora (2017).

## APÊNDICE 2 - RESULTADOS ADICIONAIS OBTIDOS DO USO DO MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DO PARTO

TABELA 1- CIDs PRESCRITOS PARA LIBERAÇÃO DE MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO PARTO

CID	Descrição	n	%
O48	Gravidez prolongada	129	35,64
O42	Ruptura prematura de membranas	71	19,61
O800	Parto espontâneo cefálico	64	17,73
O13	Hipertensão Gestacional	22	6,09
O41	Oligodrâmnio	12	3,32
O61	Falha na indução do trabalho de parto	12	3,32
O16	Hipertensão materna	10	2,77
O149	Pré-eclâmpsia	5	1,39
O269	Afecções ligadas à gravidez	5	1,39
Z359	Supervisão não especificada de gravidez de alto risco	4	1,11
O418	Outros transtornos especificados do líquido amniótico e das membranas	3	0,83
O019	Mola Hidatiforme	3	0,83
O100	Hipertensão essencial pré-existente, complicando a gravidez, parto e puerpério	3	0,83
O048	Aborto por razões médicas e legais – completo ou não especificado, com outras complicações ou com complicações não especificadas	2	0,55
O249	Diabetes mellitus na gravidez	2	0,55
O324	Assistência prestada à mãe por polo cefálico alto em gestação a termo	2	0,55
O40	Polidrâmnio	2	0,55
O62	Anormalidades da contração uterina	2	0,55
Z349	Supervisão de gravidez normal	2	0,55
N390	Infecção do trato urinário de localização não especificada	1	0,28
O080	Infecção do trato genital e os órgãos pélvicos consequente a aborto e gravidez ectópica e molar	1	0,28
O103	Doença cardíaca e renal hipertensiva pré-existente complicando a gravidez, parto e o puerpério	1	0,28
O43	Transtornos da placenta	1	0,28
O60	Trabalho de parto pré-termo	1	0,28
O680	Trabalho de parto e parto complicados por anormalidades da frequência cardíaca fetal	1	0,28
O839	Parto único assistido	1	0,28
	Total	362	100,00

FONTE: A autora (2017).

TABELA 2 – JUSTIFICATIVAS PARA REALIZAÇÃO DO PARTO CESÁREA EM GESTANTES QUE FIZERAM USO DO MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO PARTO

Justificativa para Cesárea	n	%
Falha indução	90	48,39
Distócia de progressão*	22	11,82
Bradicardia fetal	13	6,99
Desproporção cefalopélvica	13	6,99
Mecônio no líquido amniótico	7	3,76
Oligodrômio	6	3,22
Macrossomia	5	2,69
Doença hipertensiva específica da gestação	4	2,15
Pré-eclâmpsia	3	1,61
Taquicardia fetal	3	1,61
Sofrimento fetal agudo	3	1,61
Padrão cardiotocográfico não tranquilizador**	3	1,61
Amniorrexe prematura	2	1,07
Assinclitismo	2	1,07
Centralização da artéria umbilical	1	0,54
Centralização fetal	1	0,54
Descolamento prematuro de membrana	1	0,54
Eclampsia grave	1	0,54
Mal passado obstétrico	1	0,54
Exaustão materna	1	0,54
Pós-datismo	1	0,54
Solicitado pela direção do hospital	1	0,54
Prematuridade e rupreme	1	0,54
Polidrômio	1	0,54
<b>Total</b>	<b>186</b>	<b>100,00</b>

FONTE: A autora (2017).

\*\* Neste item também estão incluídas a falta de dilatação, as distócias cervicais e o colo desfavorável.

\*\* Neste item também estão incluídas as bradicardias e as desacelerações tardias.

TABELA 3 – COMORBIDADES OU CONDIÇÕES CLÍNICAS RELATADAS DURANTE A GESTAÇÃO NAS MULHERES QUE FIZERAM USO DE MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO PARTO

(Continua)

Condições existentes durante a gestação	n	%
Hipertensão Gestacional	63	14,62
Doenças do trato urinário (ITU, cistite, litíase renal e/ou pielonefrite)	62	14,39
Infecção vaginal (Candidíase e/ou Infecção por <i>Gardnerella vaginales</i> )	56	12,99
Hipotireoidismo Gestacional	53	12,30
Tabagista	23	5,34
Sífilis	16	3,71
Obesidade	14	3,25
Eclâmpsia ou pré-eclâmpsia	14	3,24
Distúrbios Neurológicos (síndrome do pânico, depressão, ansiedade, esquizofrenia e/ou epilepsia)	13	3,01
Diabetes Gestacional	13	3,01
Ex-tabagista	9	2,08
Doenças do trato respiratório (bronquite, asma ou sinusite)	6	1,39
Acidentes físicos: queda de nível ou vítima de acidente de trânsito)	5	1,16
Anemia	5	1,16
Baixo peso e fraqueza	5	1,16
Hiperême gravídica	5	1,16
Plaquetopenia	5	1,16
Cirurgias prévias (bariátrica, colecistectomia ou apendicectomia)	4	0,93
Infecções gastrointestinais	4	0,93
Hemorroidas	4	0,93
Oligodrâmnia	4	0,93
Sem realização do pré-natal	4	0,93
Usuária de drogas ilícitas (cocaína, maconha ou crack)	4	0,93
Infecções oftálmicas (ceratocone ou conjuntivite)	3	0,69
Descolamento prematura de placenta	3	0,69
Polidramnia	3	0,69
Presença de taquicardia fetal	3	0,69
Amniorrexe prematura	2	0,46
Anasarca	2	0,46
Mioma	2	0,46
Sangramento vaginal	2	0,46
Síndrome Hellp	2	0,46
Síndrome gripal (H1N1)	2	0,46
Toxoplasmose na gestação	2	0,46
Uso de medicamentos para evitar o parto prematuro	2	0,46
Útero bicornio	2	0,46
Arritmia cardíaca	1	0,23
Bartolinite	1	0,23
Condiloma	1	0,23
Doença celíaca ou intolerância a lactose	1	0,23
Doença autoimune	1	0,23
Etilismo	1	0,23
Talassemia	1	0,23



(Continuação)		
<b>Condições existentes durante a gestação</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ovário policístico	1	0,23
Pediculose	1	0,23
Varicela	1	0,23
<b>TOTAL</b>	<b>431</b>	<b>100,00</b>

FONTE: A autora (2017).

LEGENDA: ITU - Infecção do trato urinário.

TABELA 4 – DADOS DOS RECÉM-NASCIDOS CUJAS MÃES FIZERAM USO DO MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO TRABALHO DE PARTO (n=362)

<b>Variáveis</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo RN</b>		
Feminino	179	49,45
Masculino	180	49,72
Não informado	3	0,83
<b>Peso RN</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
< 2500mg	14	3,87
2500 – 3999mg	332	91,71
4000 – 4499 mg	12	3,31
≥4500mg	3	0,83
Não informado	1	0,27
<b>Apgar 1º minuto</b>		
Menor que 7	23	6,35
7 ou mais	327	90,33
Não informado	12	3,31
<b>Apgar 5º minuto</b>		
Menor que 7	5	1,38
7 ou mais	345	90,30
Não informado	12	3,31

FONTE: A autora (2017).

LEGENDA: RN – recém-nascido. Ao relacionar o tipo de parto realizado com o peso dos RNs, foi possível estabelecer neste estudo, que existe relação significativa entre o tipo de parto cesárea e o peso do RN ( $p < 0,005$ ), sendo que, quanto maior o valor do peso, maior a chance da gestante ter um procedimento evoluindo para a cesárea.

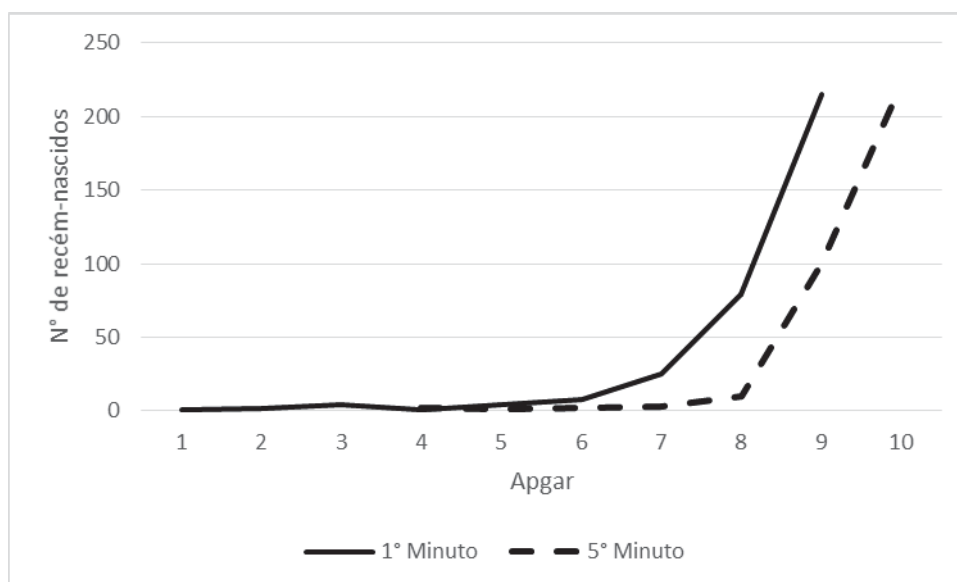
TABELA 5 – DADOS DAS GESTANTES QUE FIZERAM USO DO MISOPROSTOL E TIVERAM RECÉM-NASCIDOS COM PESO SUPERIOR A 4.000g (n=15)

Nº	Idade	IG	Paridade	CID	Parto	Justificativa	Sexo	Apgar	Apgar	Peso
1	25	41	1	O48	Cesárea	Falha indução	F	6	8	4190
2	23	40	1	O48	Cesárea	Falha indução	F	9	10	4420
3	25	39	1	O800	Cesárea	Falha indução	M	9	10	4130
4	25	40	1	O800	Cesárea	Falha indução	M	9	10	4610
5	29	41	3	O48	Cesárea	Distócia de	M	9	10	4050
6	33	41	2	O48	Cesárea	Distócia de	F	9	10	4296
7	21	41	2	O48	Cesárea	Mal passado	NI	4	9	4390
8	23	40	2	O48	Cesárea	Assinclitismo	M	9	10	4310
9	23	41	3	O48	Cesárea	Macrossomia	M	9	10	4630
10	21	40	1	O103	Cesárea	Macrossomia	F	9	10	4600
11	22	41	2	O48	Vaginal		F	9	10	4020
12	25	40	2	O40	Vaginal		M	9	10	4170
13	29	38	3	O48	Vaginal		M	9	10	4078
14	21	41	3	O48	Vaginal		F	9	10	4160
15	22	40	3	O48	Vaginal		M	9	10	4214

FONTE: A autora (2017).

LEGENDA: Nº - número; IG - Idade gestacional; CID - Classificação internacional de doenças; RN - recém-nascido; min. - minuto; g - gramas; F – feminino; M- masculino.

FIGURA 1 - APGAR NO PRIMEIRO E NO QUINTO MINUTO DE VIDA DOS RECÉM-NASCIDOS CUJAS MÃES FIZERAM USO DE MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO PARTO (n= 351).



FONTE: A autora (2017).

LEGENDA: Nº - número. O Apgar foi avaliado no 1º e no 5º minuto com objetivo de verificar a adaptação do recém-nascido à vida extrauterina. Observou-se que após a indução com misoprostol, 93,4% demonstraram ótimas condições de vitalidade no primeiro minuto de vida.

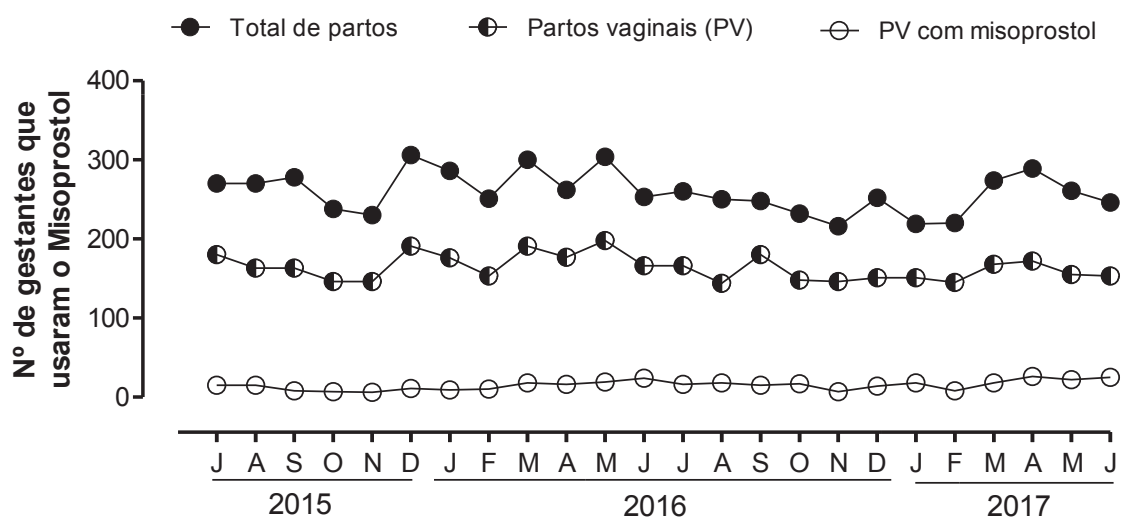
### APÊNDICE 3 - RESULTADOS ADICIONAIS OBTIDOS DO USO DO MISOPROSTOL PARA AVALIAR O IMPACTO NA REDUÇÃO DE CESÁREAS

TABELA 1 – COMPARAÇÃO ENTRE O NÚMERO DE PARTOS MENSAIS E O NÚMERO DE GESTANTES QUE FIZERAM USO DO MISOPROSTOL PARA INDUÇÃO DO PARTO.

Ano	Mês	Total de partos	Pacientes - misoprostol	% Pacientes - misoprostol	Partos Vaginais	% Pacientes - misoprostol - partos vaginais
2015	jul	270	15	5,56	180	8,33
	ago	270	15	5,56	163	9,20
	set	278	8	2,88	163	4,91
	out	238	7	2,94	146	4,79
	nov	230	6	2,61	146	4,11
	dez	306	11	3,59	191	5,76
2016	jan	286	9	3,15	176	5,11
	fev	251	10	3,98	153	6,54
	mar	300	18	6,00	191	9,42
	abr	262	16	6,11	177	9,04
	mai	304	19	6,25	198	9,60
	jun	253	24	9,49	166	14,46
	jul	260	16	6,15	166	9,64
	ago	250	18	7,20	144	12,50
	set	248	15	6,05	180	8,33
	out	232	17	7,33	148	11,49
	nov	216	7	3,24	146	4,79
	dez	252	14	5,56	151	9,27
2017	jan	219	18	8,22	151	11,92
	fev	220	8	3,64	145	5,52
	mar	274	18	6,57	168	10,71
	abr	289	26	9,00	172	15,12
	mai	261	22	8,43	155	14,19
	jun	246	25	10,16	153	16,34
	Total	6215	362	5,82	3929	9,21

FONTE: A autora (2017). Verificou-se que 5,82% de todas as gestantes atendidas no hospital maternidade utilizaram o misoprostol para indução do parto.

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO DOS PARTOS VAGINAIS COM AUXÍLIO DO MISOPROSTOL EM COMPARAÇÃO COM OS DEMAIS PARTOS VAGINAIS E COM O TOTAL DE PARTOS NO HOSPITAL, OCORRIDOS ENTRE OS MESES DE JULHO DE 2015 E JUNHO DE 2017



FONTE: A autora (2017).

LEGENDA: N° - número; PV – partos vaginais. Entre as gestantes que tiveram parto vaginal, 9,21% do total, fizeram uso do misoprostol para essa indução do parto.

## APÊNDICE 4 - USO DO MISOPROSTOL PARA TRATAMENTO DA HEMORRAGIA PÓS-PARTO: RESULTADOS ADICIONAIS

TABELA 1 – JUSTIFICATIVAS PARA A REALIZAÇÃO DO PARTO CESÁREA NAS GESTANTES QUE FIZERAM USO DE MISOPROSTOL PARA TRATAMENTO DA HPP (N= 72).

Justificativa	n	%
Desproporção céfalo-pélvico	5	13,51
Falha na indução do parto vaginal	5	13,51
Macrossomia	3	8,11
Bradycardia fetal	2	5,41
Pré-eclâmpsia	2	5,41
Amniorrexe prematura	2	5,41
Iteratividade	2	5,41
Distócia de progressão	2	5,41
Doença hipertensiva específica da gestação	2	5,41
Sufrimento agudo fetal	2	5,41
Feto pélvico	2	5,41
Mecônio	1	2,70
Mãe em parada cardiorrespiratória	1	2,70
Gemelaridade	1	2,70
Oligodrâmnia	1	2,70
Eclampsia grave	1	2,70
Descolamento prematuro de membrana	1	2,70
Corioamnionite	1	2,70
Plaquetopenia	1	2,70
Total	37	100

FONTE: A autora (2017).

TABELA 2 – DADOS DOS RECÉM-NASCIDOS CUJAS MÃES FIZERAM USO DO MISOPROSTOL PARA TRATAMENTO DA HPP.

(Continua)		
Variáveis (n=75)	n	%
<b>Sexo RN</b>		
Feminino	32	42,67
Masculino	40	53,33
Óbito Fetal	3	4,00
<b>Peso RN</b>		
< 2500mg	6	8,00
2500 – 3999mg	55	73,33
4000 – 4499 mg	7	9,33
≥4500mg	2	2,67
Óbito fetal	4	5,33
Não informado	1	1,33

(Continuação)		
<b>Variáveis (n=75)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Apgar 1º minuto</b>		
Menor que 7	7	9,33
7 ou mais	62	82,67
Óbito fetal	3	4,00
Não informado	3	4,00
<b>Apgar 5º minuto</b>		
Menor que 7	2	2,67
7 ou mais	67	89,33
Óbito fetal	3	4,00
Não informado	3	4,00

FONTE: A autora (2017).

LEGENDA: RN: recém-nascidos.

NOTA: 72 mulheres usaram misoprostol para tratamento da HPP, tendo 3 casos de gemelaridade, totalizando 75 recém-nascidos.

**ANEXO 1 - FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE MISOPROSTOL**

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Prontuário: \_\_\_\_\_ **Idade Gestacional:** \_\_\_\_\_ semanas  
Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ **CID:** \_\_\_\_\_ (Obrigatório)

**DIRETRIZES PARA O USO DE MISOPROSTOL CONFORME PROTOCOLO PADRONIZADO**

Assinalar o uso referido:

( ) **Indução do Parto com Feto Vivo:** Misoprostol, 1 comprimido de 25 µg, via vaginal, a cada 6 horas.

( ) **Amolecimento de Colo Uterino Prévio a AMIU ou Curetagem:** Misoprostol - 2 comprimidos de 200µg (400µg) via vaginal, 3 a 4 horas antes do procedimento.

( ) **Hemorragia pós-parto causada por atonia uterina, sem resposta com ocitocina e metilergometrina:** Misoprostol – 600 a 800 µg, via retal.

( ) **Esvaziamento Uterino**

- **1º Trimestre Gestacional (Aborto Legal ou Aborto Retido)**

( ) 1ª Opção: Misoprostol – 4 comprimidos de 200µg (800 µg), via vaginal, a cada 12 horas (total de 03 doses).

( ) 2ª Opção: Misoprostol – 2 comprimidos de 200µg (400 µg), via vaginal, a cada 8 horas (total de 03 doses).

- **2º Trimestre Gestacional (Aborto Legal ou Óbito Fetal)**

( ) De 13 a 17 semanas - Misoprostol – 1 comprimidos de 200 µg, via vaginal, a cada 6 horas (total de 04 doses).

( ) De 18 a 26 semanas - Misoprostol – 4 comprimidos de 25 µg, via vaginal, a cada 6 horas (total de 04 doses).

- **3º Trimestre Gestacional (Óbito Fetal)**

( ) Colo não maduro - Misoprostol 1 comprimido de 25 µg, via vaginal, e repetir a dose, se necessário após 6 horas.

**OBS: Juntamente com este formulário deverá ser encaminhado ao setor de Farmácia Hospitalar a prescrição médica do medicamento.**

**A liberação do misoprostol ocorrerá somente pelo profissional farmacêutico em horário que este estiver presente na instituição, sem exceções.**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura e carimbo de Médico Solicitante \_\_\_\_\_

Assinatura e carimbo do Farmacêutico \_\_\_\_\_